

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1908-1909. — N° 70

BOTRYOMYCOSE HUMAINE

Étude clinique et anatomo-pathologique

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Et soutenue publiquement le 5 Janvier 1909

PAR

FRANK ALLENET

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né à La Tremblade, le 24 juin 1884



LYON

IMPRIMERIE PAUL LEGENDRE & Cie

14, rue Bellecordière, 14,

—
1908

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1908-1909. — N° 70

BOTRYOMYCOSE HUMAINE

Étude clinique et anatomo-pathologique

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Et soutenue publiquement le 5 Janvier 1909

PAR

FRANK ALLENET

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né à La Tremblade, le 24 juin 1884



LYON

IMPRIMERIE PAUL LEGENDRE & C^{ie}

14, rue Bellecordière, 14,

—
1908

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ.	DOYEN.
J. COURMONT.	ASSESEUR.
LORTET.	DOYEN HONORAIRE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, BONDET, MAYET, SOULIER, TRIPIER

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.	TEISSIER.
Clinique obstétricale et Accouchements.	BARD
Clinique ophtalmologique.	PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JABOULAY.
Clinique des maladies mentales.	FABRE.
Clinique des maladies des enfants.	ROLLET.
Clinique des maladies des femmes.	NICOLAS.
Physique médicale.	PIERRET.
Chimie médicale et pharmaceutique.	WEILL.
Chimie organique et Toxicologie.	POLLOSSON A.)
Matière médicale et Botanique.	X.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	HUGOUNENQ.
Anatomie.	CAZENEUVE.
Anatomie générale et Histologie.	BEAUVISAGE
Physiologie.	GUIART.
Pathologie interne.	TESTUT.
Pathologie et Thérapeutique générales.	RENAUT.
Anatomie pathologique.	MORAT.
Médecine opératoire.	ROQUE.
Médecine expérimentale et comparée.	COLLET.
Médecine légale.	PAVIOT.
Hygiène.	POLLOSSON (M.)
Thérapeutique.	ARLOING.
Pharmacologie.	LACASSAGNE.
	COURMONT (J.).
	PIC.
	FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire.	DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.	LANNOIS.
Pathologie externe.	VALLAS.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Maladies des voies urinaires.	MM. ROCHET,	agrége.
Propédeutique chirurgicale.	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie.	CONDAMIN.	—
Chirurgie infantile.	NOVÉ-JOSSERAND	—
Hygiène administrative.	LESIEUR,	—
Accouchements.	COMMANDEUR,	—
Matière médicale.	MOREAU,	—
Embryologie.	REGAUD,	—
Anatomie topographique.	PATEL,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL.	REGAUD.	J. LÉPINE.	VORON.
SAMBUC.	COMMANDEUR.	LESIEUR.	NOGIER.
COURMONT (P.).	GAYET.	MARTIN (Et.).	MOUNEYRAT.
CHATIN.	MOREL.	CAVAILLON	LATARJET Ch...
VILLARD.	NEVEU-LEMAIRE	LAROYENNE	BERIEL Ch...
TIXIER.	PATEL.		

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. PONCET, Président ; M. PAVIOT, Assesseur ;
MM. GAYET et NEVEU-LEMAIRE, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE
Le Capitaine de Frégate Charles ALLENET

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur A. PONCET

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A Monsieur ALAMARTINE

INTERNE DES HOPITAUX

A MES MAITRES EN MÉDECINE

L'étude de la botryomycose humaine ne commence qu'en 1907, date de la communication de MM. Poncet et Dor au Congrès français de Chirurgie.

Depuis cette époque, les recherches faites pour élucider la structure anatomo-pathologique de ces lésions et pour en connaître l'agent pathogène n'ont pas encore abouti à des résultats indiscutables et admis par tous les observateurs.

En ce qui concerne sa symptomatologie, la botryomycose humaine est maintenant définitivement établie. Depuis les premières observations de MM. Poncet, Dor, Faber et Ten Siethoff, en 1897, de nombreux cas sont venus confirmer l'allure clinique de cette affection, alors si magistralement décrite.

Toutes les observations de botryomycose se ressemblent d'ailleurs étrangement. Le siège de la tumeur n'est guère varié, il s'agit le plus souvent des doigts, de la main; parfois, mais plus rarement, de la joue, des lèvres, de la paupière. Quelque soit son siège, la tumeur présente en général le volume d'une noisette ou d'une framboise avec un aspect caracté-

ristique, le plus souvent semblable à un champignon muni d'un pédicule grêle dont la surface est rougeâtre et mamelonnée. Autour de la tumeur une collerette épidermique; au point le plus saillant, parfois une ulcération séro-sanguinolente; des hémorragies abondantes au moindre traumatisme; pas de douleur spontanée ni d'adénopathie, tels sont à grands traits les quelques caractères cliniques qui le plus souvent imposent le diagnostic.

Tout ces symptômes sont bien connus et basés sur un grand nombre d'observations indiscutables, mais l'étiologie de cette affection nous échappe à peu près complètement.

Or, dans chaque observation, le malade rapporte l'origine de la tumeur à un traumatisme, infecté ou non et comme les premières qui furent étudiées, rapportent la présence de débris végétaux dans les foyers de suppuration, on pensa tout d'abord, trouver cette étiologie sous la forme d'un agent pathogène, venu de l'extérieur et accidentellement introduit dans les tissus. Deux grandes méthodes permirent son étude : la méthode des recherches anatomo-pathologiques et celle des recherches bactériologiques.

Nous envisagerons dans un premier chapitre le résultat des différentes recherches anatomo-pathologiques, puis nous étudierons les essais faits jusqu'ici pour trouver l'agent pathologique, spécifique de cette affection.

HISTORIQUE

Tous les auteurs sont unanimes à constater que c'est à Bollinger que revient l'honneur d'avoir décrit le premier, en 1869, un parasite soupçonné d'origine végétale et décrit sous le nom de *Zooglia pulmonalis equi*. Ce parasite était, pour lui, l'agent pathogène d'une lésion pulmonaire constituée par des nodules spongieux et appelée *pneumomycosis chronica*. Une particularité intéressante consiste dans la présence de débris végétaux au niveau de ces lésions.

En 1879, Rivolta et Micellone étudièrent ces altérations, mais le parasite soupçonné par Bollinger ne fut réellement bien connu qu'après la description qu'en donne Rivolta en 1884. Cet auteur l'avait décelé dans une tumeur du cordon du cheval et, par analogie, avec l'*actinomyces bovis*, dont il le différençait avec soin, il lui avait donné le nom de *discomyces equi*.

Deux ans plus tard, Johne, de Stuttgart, publiait

quatre nouvelles observations au sujet d'une affection du cheval qu'il attribuait à un parasite nouveau. Il l'appela *micrococcus ascoformans*.

En 1886, Rabe publie de nouveaux faits et décrit son *micrococcus botrygenes*, qu'il considérait déjà comme spécifique et présentant beaucoup d'analogie avec le *micrococcus ascoformans* de John et le *dyscomyces* de Rivolta.

L'année suivante, une nouvelle publication de Bollinger donnait une description précise d'« amas muriformes » identifiés à un champignon appelé *botryomyces* (βοτρυς, grappe, μυκησ champignon) et l'affection dont il était l'agent pathogène prenait le nom de botryomycose.

Plus tard, Kitt, en 1888, puis Rieck et Wester, Thomassen en 1894 et 1895, Fröhner en 1896, apportèrent de nouvelles observations.

La symptomatologie de l'affection se précisait, mais l'agent pathogène était toujours inconnu.

Jusqu'ici, l'étude de ces lésions concernait toujours le cheval, lorsqu'en 1897, MM. Poncet et Dor décrivent chez l'homme des lésions qu'ils rapportèrent à la botryomycose. A la même époque Faber et Ten Siethoff décrivent ces lésions au niveau de la paupière.

En 1899, sa spécificité est fortement mise en doute et vivement combattue par Sabrazès et Laubié, et par Jaboulay, qui en font un simple bourgeon charnu.

A cette époque, les auteurs sont divisés en deux grands groupes. Les uns, avec Rabe, John, Hell

Gedoeft, Friedberger, Nocard, Leclainche proclament la spécificité pathogène de la botryomycose, opinion mise en doute, surtout par Kitt et de Jong, qui admettent son identité avec le staphylocoque.

En 1900, Spick reprend complètement la question de la spécificité du botryocoque et, après une longue étude de la morphologie et des cultures de cet agent et du staphylocoque, cet auteur conclut à la non identification de ces deux éléments, mais, tenant compte des lésions interprétées comme un développement glandulaire considérable, il arrive à la conception d'une sorte d'adéno-fibrome des glandes sudoripares et, par analogie, le champignon de castration était considéré comme un adéno-fibrome développé aux dépens du canal épидidymaire.

C'est alors que les différentes interprétations anatomo-pathologiques se firent jour. Les uns, comme Bérard, Savariaud et Deguy ne voyaient dans ces lésions qu'un simple et banal bourgeon charnu, d'autres y ajoutaient le qualificatif de *très vasculaire*.

Sabrazès et Laubié en faisaient un granulôme et Bodin trouvait que sa constitution pathologique ressemblait beaucoup à celle d'un angiôme capillaire.

En mars 1906, M. Poncet, à la Société de Chirurgie, tout en soutenant le caractère clinique de l'affection, admettait la difficulté de préciser sa nature anatomique et bactériologique.

La question reste donc entièrement ouverte et la nature du parasite et la structure de la tumeur demandent encore une étude complémentaire.

SYMPTOMATOLOGIE

La Botryomyose est certainement une des affections dont la symptomatologie présente des caractères des plus nets et fort bien connus, aussi n'en dirons-nous qu'un mot. Elle est essentiellement constituée par l'apparition d'une petite tumeur, appelée botryomycome, ressemblant à la fois à un bourgeon charnu et à un angiome. On la définit parfois un « bourgeonnement de tissus sous-épidermiques, essentiellement vasculaires, qui crèvent les téguments et s'épanouissent à leur surface en une tumeur pédiculée, suintante, framboisiforme » (P. Delbet et Chevassu).

La tumeur botryomycosique apparaît à peu près régulièrement, toujours dans les mêmes régions; il s'agit surtout des téguments cutanés, rarement des muqueuses et, dans ce cas, des muqueuses à épithélium pavimenteux stratifié. Sa localisation aux mains et aux doigts est absolument typique; l'affection est,

en outre, plus fréquente à la face palmaire qu'à la face dorsale.

On a attribué cette localisation à la prédisposition de ces régions aux traumatismes ou aux angiomes. Quoi qu'il en soit la statistique de Le Dentu et Delbet est des plus nette : la main y est représentée pour 63 cas, alors que les autres régions du corps : voûte palatine, avant-bras, bras, épaule, jambe, joue, oreille, ne sont représentées chacune que pour un cas sur 70. Notons, en outre, le rapport qui existe entre l'apparition de la tumeur et un traumatisme local antérieur, cependant souvent inconstant. Ce rôle du traumatisme dans l'étiologie paraissait confirmé par cette observation que l'affection était l'apanage des hommes, en particulier de ceux qui ont des professions manuelles. Or, dans les trois cas que nous rapportons dans ce travail, il est intéressant de noter qu'il s'agit de trois femmes, et, que la tumeur dans ces trois cas s'est, chaque fois, développée au sixième mois d'une grossesse. D'ailleurs l'évolution du botryomycome ne parut pas nettement influencée par la grossesse ; cependant, y a-t-il, là, plus qu'une coïncidence, et peut-être faut-il faire jouer à la grossesse un rôle dans l'étiologie de la lésion ?

Au point de vue clinique, dans les cas où les malades rapportent l'étiologie de leur affection à un traumatisme, c'est environ, quinze ou trente jours après l'accident que se développe la petite tumeur, bien que la cicatrisation de la plaie soit, en général, complète.

Le début se fait, le plus souvent, par l'apparition d'un petit bouton rouge, non prurigineux, en général du volume d'une tête d'épingle, implanté dans un tissu induré. Au bout d'un certain temps, soit par traumatisme, soit d'elle-même, la tumeur finit par s'ulcérer et, au fond de l'ulcération, on remarque la présence d'un petit bourgeon charnu, rouge violacé, saignant facilement, et qui, dans la plupart des cas s'accroît assez rapidement. Le botryomycome, toutefois, n'atteint pas un volume supérieur à celui d'une olive ou d'une noix ; quand on l'examine à l'état de complet développement, on se trouve, en général, en présence d'une tumeur arrondie, pédiculée et présentant la forme d'un véritable champignon. Sa surface est hérissée de petits mamelons framboisiformes et recouverte d'un enduit purulent ou de croûtes jaunâtres présentant une odeur fade caractéristique.

Le pédicule de la tumeur est, le plus souvent, assez large et très court, son insertion ne se fait pas dans l'épiderme, mais bien dans le derme, car il se trouve entouré, à sa base, par une collerette épidermique circulaire.

Cette tumeur est remarquablement vasculaire, légèrement réductible, mais le symptôme le plus spécial consiste dans l'abondance et la fréquence des hémorragies qui se produisent au moindre traumatisme.

En outre, il nous faut noter l'absence de douleur. Ce caractère est absolument constant et se trouve noté dans toutes les observations de botryomycose.

La tumeur n'est douloureuse, ni spontanément, ni par la pression.

L'absence de réaction ganglionnaire est la règle. Il n'y a pas d'état général.

Cette lésion évolue d'une façon très bénigne, d'ordinaire ; le traitement chirurgical, qui consiste dans l'excision de la tumeur et le curettage du pédicule, est radical. Non traité, le botryomycome finit par tomber, mais, d'ordinaire, le pédicule rompu bourgeonne de nouveau et l'affection récidive.

On a cependant cité des cas de guérison spontanée définitive (Delore).

En somme, le plus généralement, le diagnostic de l'affection s'impose. L'évolution et le caractère de la tumeur ne permettent pas de la confondre avec une tumeur cutanée, d'origine néoplasique, syphilitique ou tuberculeuse. Une seule affection, exotique d'ailleurs, a parfois permis des confusions, nous verrons plus loin en discutant l'étiologie de la botryomycose combien ce diagnostic différentiel est facile.

OBSERVATION I

(Service de M. le professeur PONCET, inédite.)

Mme N..., 24 ans. Pas d'antécédents héréditaires ni néoplasiques ni tuberculeux.

A 13 ans 1/2 a été soignée pendant 15 mois à la Charité pour une ostéomyélite de l'extrémité inférieure du fémur gauche. Pas de signes de spécificité.

Il y a deux mois, la malade étant alors enceinte de 6 mois, constatata sur la face dorsale de l'index une petite grosseur du volume d'une tête d'épingle. Cela constituait comme une petite phlyctène avec un contenu coloré, la malade la comparait à un « pinçon ». Cette petite bulle se creva, il s'en écoula un liquide séro-sanguinolent et il persista au fond de l'ulcération un petit bourgeon rouge, saignant facilement au moindre grattage. Depuis un mois la tumeur qui, jusqu'ici était restée stationnaire, prit un développement rapide.

Actuellement (16 décembre 1908), la malade porte à la face dorsale de l'articulation phalango-phalangienne de l'index gauche une petite tumeur du volume d'une noisette. Cette tumeur de forme arrondie, est lobulée. Sa surface laisse suinter un liquide séro-sanguinolent. (Fig. 1).

La tumeur est pédiculée, elle est morphologiquement comparable à un champignon. Son pédicule est très court, entouré d'une collerette épidermique qui en fait à peu près régulièrement le tour.

Les environs de la tumeur ne présentent point d'altération de la peau.

La tumeur est mobile sur les plans sous jacents et semble implantée dans le derme. Elle saigne au moindre contact.



Fig. 1

Elle n'est le siège d'aucune douleur ni spontanée, ni provoquée par la pression. Il n'y a qu'une simple gêne dans les mouvements du doigt.

Pas de ganglions. Pas de répercussion sur l'état général de la malade.

16 décembre. — On enlève la petite tumeur d'un coup de ciseaux puis on curette la base d'implantation du pédicule. Pansement à plat.

Examen microscopique. — Après les manipulations indiquées dans les deux observations précédentes, l'examen microscopique d'un fragment de la tumeur donne des résultats absolument analogues à ceux décrits dans l'observation I.

Au faible grossissement, on constate ici encore la présence de deux éléments essentiels : le tissu conjonctif et les vaisseaux. L'aspect de la coupe est en tout semblable à celui noté dans l'observation II. Nous ne le décrirons pas de nouveau pour éviter des redites.

Au fort grossissement, on constate que le tissu conjonctif est constitué par un lacs de travées fibreuses enchevêtrées, infiltré de nombreuses cellules rondes, groupées surtout autour des vaisseaux.

Les vaisseaux sont très abondants. Ils contiennent presque tous des globules sanguins et ont la structure des capillaires.

Ici encore hyperplasie cellulaire, dilatation et néoformation des vaisseaux, tels sont les trois grands caractères anatomopathologiques de ces lésions.

OBSERVATION II

Mme R..., entre à l'Hôtel-Dieu, dans le service de M. le professeur Poncet, pour une petite tumeur siégeant sur la face dorsale de la deuxième phalange de l'index droit.

En mai, 1907, la malade, alors enceinte de six mois, vit se développer dans cette région un petit tubercule rosé indolore.

Cette tumeur resta stationnaire pendant cinq semaines puis au bout de ce laps de temps la malade la vit atteindre rapidement le volume d'un petit pois. Elle prit un aspect framboisé. Au moindre choc elle saignait parfois très abondamment.

Actuellement. Sur la seconde phalange de l'index droit on voit une petite tumeur du volume d'un pois. La tumeur ulcérée est rosée et légèrement grenue comme une framboise. (Fig. 2).

Un pédicule court la relie au derme. Tout autour une collerette épidermique est constituée par l'épiderme épaissi.

Hémorragies fréquentes et assez abondantes.

Pas de ganglions.

La tumeur est enlevée après section du pédicule aux ciseaux. La surface d'implantation de la tumeur est curetée. Pansement à plat. Guérison.

Examen microscopique. — Les fragments de la tumeur soumise à notre examen ont été fixés par l'alcool à 80°, coupés après inclusion dans la paraffine et colorés par l'hématéine éosine.

Au faible grossissement, la tumeur présente, dans toute son étendue, un aspect assez uniforme.

A première vue, on est frappé par l'existence de nombreux vaisseaux coupés longitudinalement et gorgés de globules rouges. (Fig. 5).

Dans l'intervalle des vaisseaux la tumeur est constituée par du tissu conjonctif. Ce tissu présente un aspect assez différent, suivant les points de la préparation.

Par places, surtout dans les parties profondes, il existe un tissu conjonctif, dense, constitué par de nombreuses fibres conjonctives avec quelques rares cellules.

Ailleurs, au contraire, surtout à la surface de la tumeur, on constate la présence d'un tissu myxomateux analogue à celui que l'on rencontre dans les goîtres myxoides.

La substance fondamentale a l'aspect hyalin; elle prend assez mal les colorants et elle paraît homogène. Au milieu



Fig. 1

de cette substance hyaline on voit, parsemées çà et là, quelques cellules connectives d'aspect stellaire.

Au fort grossissement les vaisseaux présentent tous les caractères des vaisseaux embryonnaires : leur paroi est constituée par une seule couche de cellules plates endothéliales et on ne voit aucune fibre musculaire à ce niveau. Autour de ces vaisseaux dilatés, un grand nombre de cellules rondes leur forment une sorte de gaine.

Il y a donc hyperplasie cellulaire, dilatation et néoformation des vaisseaux. Nulle part on n'aperçoit d'« amas muriformes », ni de figures amibiennes.

En définitive il s'agit d'un bourgeon granuleux téléangiectasique.

OBSERVATION III

Service de M. le Professeur PONCET, inédite

La malade vient à l'hôpital envoyée par M. le Professeur Fabre.

Antécédents. — Rien à signaler. Pas d'hérédité néoplasique ou tuberculeuse. Antécédents personnels : rien à signaler.

Début. — L'affection actuelle a débuté il y a deux mois. A cette époque la malade, qui était enceinte de huit mois, aperçut, sur la face palmaire de la phalangine de l'annulaire gauche, une petite tache rougeâtre qu'elle prit pour une piquûre. Elle crut s'être enfoncé une écharde dans le doigt.

Bientôt autour de la tache rouge, l'épiderme se décolla, une petite phlyctène sous-cutanée, blanchâtre, apparut. Elle était pleine de pus. La malade la creva, le pus s'écoula. Le fond était occupé par un petit bourgeon charnu, rougeâtre, gros comme une tête d'épingle qui saignait très abondamment lorsqu'on le grattait.

Il y a quinze jours, c'est-à-dire 16 jours après l'accouchement, en huit jours la petite tumeur passa du volume d'une tête d'épingle à celui d'une petite cerise.

Cette évolution se fit sans douleur et sans troubles généraux.

Aucun rapport avec d'autres êtres atteints de la même affection.

Actuellement. A la face palmaire de la phalangine de l'annulaire gauche, la malade porte une petite tumeur du volume d'une petite cerise, rougeâtre, un peu mamelonnée, ressemblant à une mure.

Cette tumeur est implantée dans le derme, par un pédicule large, qu'entoure un épaississement de l'épiderme en forme de collerette, constituant tout autour de la tumeur une gaine basilair.

Entre l'épiderme et la tumeur, décollement avec un peu de pus coulant constamment,

La tumeur saigne beaucoup et très facilement. Spontanément elle n'est pas douloureuse, mais elle l'est au contact.

Pas de ganglions.

20 novembre. — M. Poncet enlève d'un coup de ciseaux la petite tumeur puis curette le pédicule qui est assez large. Pansement à plat, sans aucune suture, avec compression légère.

Examen histologique. — Les fragments de la tumeur à examiner, sont comme précédemment, fixés par l'alcool à 80°. inclus dans la paraffine puis coupés et colorés à l'hémateine cosine et au Van Giesen.

La tumeur, dans son ensemble, apparaît constituée par un tissu conjonctif relativement dense. Nulle part, on ne voit de gros vaisseaux. La tumeur, en définitive est très peu vasculaire.

Cà et là, on aperçoit agglomérés par groupes de trois ou quatre, des « pseudo-botryomyces ». Ces figures sont constituées par des agglomérations de cellules disposées assez irrégulièrement en cercles. (Fig. 6).

La périphérie de ces cercles est formée par un grand nombre de petites cellules rondes, dont le protoplasma est assez

abondant et le noyau en général peu visible. Au centre, il est impossible de distinguer aucun noyau, il n'y a là qu'une nappe hyaline sans structure bien définie.

Pour mettre en évidence la nature de ces amas, pris par certains auteurs pour des « botryomyces » on a essayé la coloration au violet de gentiane suivie de la différenciation par la solution iodo-iodurée de Gram.

Or, dans ces conditions les « amas muriformes » ont été complètement décolorés. Il ne s'agit donc sûrement pas de champignons mais de figures déterminées par des agglomérations quelque peu spéciales de cellules conjonctives ou bien encore de figures pseudo-amibiennes telles que les a décrites M. Letulle.

CHAPITRE PREMIER

Anatomie Pathologique

Il n'est pas douteux qu'actuellement l'interprétation des coupes anatomo-pathologiques du botryomycome donne lieu aux opinions les plus diverses et les plus contradictoires.

Tour à tour tumeur glandulaire, bourgeon charnu, papillôme, le botryomycome paraissait devoir perdre toute individualité anatomo-pathologique lorsqu'en mars dernier M. Letulle tentait de l'élever au rang de réaction spécifique des tissus vis-à-vis d'un agent pathogène parasitaire spécial.

Nous allons, tout d'abord, passer en revue les principales interprétations qui résultent des examens histologiques de ces tumeurs ; nous verrons ensuite comment on peut essayer de concilier ces opinions au premier abord si diverses.

Dès le début des études anatomo-pathologiques de

la botryomycose humaine, MM. Poncet et Dor qui les premiers, avaient décrit cette affection chez l'homme, l'identifièrent à une tumeur glandulaire et ils pensaient que, de même que le champignon de castration chez le cheval était une tumeur glandulaire développée aux dépens de l'épididyme, de même, chez l'homme la botryomycose était une tumeur glandulaire développée aux dépens des glandes sudoripares. Car à cette époque l'observation de Faber et Ten Siethoff semblait prouver indiscutablement la contagiosité de l'affection et sa transmission possible du cheval à l'homme.

Carrière et Potel ont repris cette opinion depuis et, au point de vue anatomo-pathologique, les coupes de botryomycome leur ont montré des lésions qui permettent de s'expliquer cette manière de voir.

Il ressort de deux de leurs examens que les papilles du derme hypertrophiées à la périphérie de la tumeur disparaissaient au niveau de son ulcération. La couche kérato-dermique était épaissie et exfoliée, infiltrée d'éléments jeunes et de leucocytes polynucléaires. Au centre de la néoplasie est un tissu fibreux constitué par des cellules conjonctives dont le noyau est bien apparent. Ce tissu limite de vastes et nombreuses lacunes de dimensions et de formes variables qui contiennent une substance granuleuse, ou parfois paraissent vides. Leurs parois sont formées par des cellules épithéliales aplaties qui paraissent en voie de développement et de reproduction, si l'on en juge par

les nombreuses figures de karyokinèse que l'on trouve à ce niveau.

Cà et là, le tissu renferme des glandes sudoripares. Les unes paraissent normales, mais les autres sont nettement hyperplasiées et hypertrophiées. Le staphylocoque est répandu dans toute l'épaisseur de la tumeur.

Telles sont les lésions anatomo-pathologiques qui faisaient poser, par ces auteurs, le diagnostic de fibro-*adénome* sudoripare.

Plus tard, les examens se multiplièrent et ne confirmèrent pas cette opinion. On reconnut que les cavités prises pour des cavités glandulaires contenaient des éléments sanguins; que les glandes n'étaient pas, en général, outre mesure hypertrophiées, que le tissu ne prenait pas un aspect atypique et Drouet, qui rapporte dans sa thèse deux examens histologiques très complets et très minutieux de botryomycose, n'admettait plus l'origine glandulaire de la tumeur et trouvait qu'elle avait la constitution d'une tumeur fibro-vasculaire dégénérée par points.

Voici les observations et les résultats des examens anatomo-pathologiques sur lesquels sont édifiées ces conclusions.

OBSERVATION I

(Dr ABADIE. Service du professeur Forgue. *In* Thèse DROUET)

N..., trente ans, entre, le 24 juillet 1901, dans le service de M. le professeur Forgue. Depuis quatre mois, sans traumatisme initial, s'est lentement et progressivement développé sur la face dorsale de la main droite, à la naissance du sillon

qui sépare les têtes des deuxième et troisième métacarpiens, une tumeur peu saillante ; peu à peu, elle s'est ulcérée et a pris une forme sphérique. L'évolution a été indolore. Actuellement la tumeur, du volume d'une noisette, est de forme légèrement conique ; elle est étranglée à sa base, et sa surface, lisse, rougeâtre, saigne facilement.

Opération. — Anesthésie à la cocaïne. Incision elliptique circonscrivant largement la base d'implantation. L'excision se fait aux ciseaux dans le tissu cellulaire sous-cutané. Suture aux crins de Florence. Réunion par première intention.

Examen macroscopique. — La tumeur est de forme conique, du volume d'une noisette, formée par une base large supportant, à son sommet, une partie arrondie, saillante, étranglée à sa base, du volume d'un pois chiche, à surface lisse.

Une coupe verticale montre que la partie saillante arrondie est fournie par une masse homogène, gris rosé, dure et présentant des stries qui vont vers la profondeur. Sur la surface de la coupe, une bande un peu plus claire, de très légère épaisseur, représente un reste de la couche épidermique. Cette dernière s'épaissit dans les replis qui marquent la base de la saillie et prend un aspect papilliforme.

Examen histologique (fait par M. le professeur Bosc). — La tumeur a été coupée avec son pédicule et la partie papillomateuse qui formait collet saillant autour de ce dernier.

La tumeur proprement dite, examinée dans son ensemble, est formée de travées conjonctives disposées irrégulièrement et souvent en forme de tourbillons s'anastomosant plus ou moins les unes aux autres et limitant ainsi des espaces de dimensions très variables ; les travées sont formées ordinairement de cellules conjonctives allongées réunies en faisceaux ; mais, à mesure que l'on va vers le pédicule, ces faisceaux sont plus épais et constitués par des travées de tissu conjonctif adulte lamelleux.

Les espaces, limités par les faisceaux de cellules conjon-

tives, sont formés par un tissu lâche rappelant la structure du tissu muqueux. Cette trame muqueuse est en relation avec de nombreux vaisseaux, et ses mailles sont souvent bourrées de cellules rondes qui se disposent en amas plus ou moins serrés, ordinairement péri-vasculaires. Certains de ces espaces ont subi une dégénérescence muqueuse presque totale ; une dégénérescence de même ordre et, pour ainsi dire, massive, atteint également de nombreux placards de tissu conjonctif lamelleux.

Au niveau du pédicule, comme dans toute la tumeur proprement dite, aussi bien dans les espaces de structure muqueuse que dans les parties où abondent les placards de tissu conjonctif dense, il existe un nombre très considérable de cavités arrondies ou irrégulières et parfois tellement rapprochées qu'elles représentent l'aspect d'un tissu angiomateux.

A un fort grossissement, on se rend compte que les faisceaux de cellules conjonctives qui parcourent la tumeur sont le plus souvent dirigés par des vaisseaux dont le périthélium est fortement épaissi. Ce sont les ramifications de ces vaisseaux qui pénètrent dans les espaces muqueux et en forment la trame résistante. Les cavités dilatées qui criblent la tumeur sont des vaisseaux très augmentés de volume ; leur périthélium est le plus souvent épaissi et leur forme une couronne conjonctive ; leur endothélium est hypertrophié et souvent proliféré.

Aussi à un examen superficiel pourrait-on prendre certaines de ces cavités pour des culs-de-sac glandulaires dilatés. Il n'en est rien en réalité et on peut s'en convaincre facilement pour peu que l'on suive la genèse de ces cavités.

La tumeur est enveloppée partiellement par un revêtement malpighien qui envoie des prolongements cellulaires dans la profondeur ; sur les deux tiers de la tumeur on n'en trouve plus trace ; en ces points et sur une profondeur assez grande, le tissu tumoral est formé par des mailles du tissu muqueux infiltré de leucocytes et aboutissant à la dégénérescence gra-

nuleuse. Au delà de cette partie on ne constate que des prolongements épithéliaux formés de cellules vacuolisées difficiles à reconnaître, toute la couche malpighienne superficielle ayant disparu.

A mesure que l'on approche du collet, celle-ci devient plus épaisse, mais est fortement vacuolisée et réduite à une faible épaisseur par la desquamation nécrosique.

Près du collet et à son niveau, l'épithélium prolifère activement dans la profondeur et forme de volumineux bourgeons d'aspect papillomateux typique; vers la surface, la couche malpighienne, très épaisse, subit à sa surface un processus assez actif de kératinisation; le *stratum granulosum* y est très développé. Par places quelques tendances à la formation de globes épidermiques.

Le tissu dermique, sous-jacent à cette prolifération papillomateuse du collet, forme une couche épaisse qui va se confondre avec le pédicule de la tumeur. Il est constitué surtout par de larges rubans ou placards de tissu conjonctif lamelleux renfermant de nombreux vaisseaux dilatés. Autour de ces vaisseaux apparaît une trame plus claire, d'aspect muqueux qui peut s'agrandir en îlots assez volumineux, où des cellules embryonnaires nombreuses se tassent souvent pour former des amas plus petits que ceux de la tumeur et du hile.

Dans cette couche dermique du collet, on note un assez grand nombre de glandes sudoripares. Dans la partie la plus éloignée de la tumeur, elles n'ont subi aucune lésion; elles sont simplement entourées de nombreuses cellules rondes. A mesure que l'on s'approche de la tumeur, les divers culs-de-sac glandulaires s'entourent d'un tissu muqueux à mailles lâches qui les sépare et les isole de plus en plus. En même temps ce tissu muqueux péri-glandulaire s'infiltré d'amas embryonnaires et peut subir, jusqu'au contact de la glande une dégénérescence totale.

Ainsi peuvent s'isoler complètement les parties glandulaires qui ne tardent pas à dégénérer à leur tour et à dispa-

raître, mais en conservant jusqu'à la fin des caractères reconnaissables.

Il n'y a aucune relation entre elles et les cavités dilatées qui criblent la tumeur et qui, comme nous l'avons vu, sont de nature vasculaire.

Quand on arrive en plein pédicule et dans le tissu même de la tumeur, on ne trouve plus trace de glandes sudoripares. Nous avons pu simplement trouver un à deux fragments de tubes excréteurs avec leurs caractères précis.

En somme, la tumeur est constituée par un « fibrome muqueux d'allure infectieuse », à revêtement partiellement malpighien et papillaire sans adénome. Les lésions des glandes sudoripares, qui existent uniquement dans les parties qui entourent la tumeur, ne sont que des lésions de voisinage.

OBSERVATION II

(Recueillie dans le service de M. le professeur FORGUE.

In Thèse Drouet).

G... , soixante-treize ans, cordonnier, entre dans le service de M. le professeur Forgue, le 16 février 1902. Il y a onze mois, spontanément, sans traumatisme occasionnel, s'est développé à la face palmaire de la phalangine du medius droit, une petite tumeur lenticulaire dont l'augmentation de volume a été très lente. Il y a quatre mois, à la suite d'un choc très léger, une ulcération se produit à travers laquelle pousse peu à peu un champignon mollasse, rosé, saignant au moindre contact.

Il était du volume d'une noisette, lorsque, il y a trois semaines, une cautérisation fut faite au thermocautère. En huit jours, le champignon se reforme et acquiert rapidement son volume primitif. Nouvelle cautérisation sans plus de succès. On essaie alors le nitrate d'argent.

Au moment de l'examen, la tumeur pédiculée, framboisiforme, noircie par le nitrate d'argent, mais saignant dès

qu'on la touche, semble sortir par une perforation circulaire de l'épiderme. Lorsqu'on exerce une pression sur un point des téguments immédiatement voisins, la tumeur fait saillie, et son pédicule apparaît plus nettement, comme si la tumeur se prolongeait en bouton de chemise sous les téguments.

Ablation, le 17 février, par une incision elliptique, circonscrivant largement la base d'implantation, et une section aux ciseaux dans le tissu cellulo-adipeux sous-cutané. La réunion se fait en partie par première intention, en partie par seconde, à cause de l'écartement des bords de la plaie dans la région moyenne.

Examen macroscopique. — La tumeur, du volume d'une noisette, forme un champignon mollasse irrégulièrement lobulé, et s'étale hors de la peau déprimée en cratère qui lui forme un nid en cupule. Toute sa partie supérieure est rosée et croûteuse. A la base, existe un nodule du volume d'un pois, allongé, à paroi lisse, gris bleuâtre, formé de tissu conjonctif épais. Si l'on écarte le champignon sur un côté, de façon à chercher son insertion, on voit que sa base repose sur la dépression cupuliforme de l'épiderme, et qu'il n'existe pas, à proprement parler, de pédicule.

Sur une coupe, l'épiderme fait saillie autour de la tumeur, de façon à faire le rebord de la cupule, dont le fond peut présenter une légère prolifération papillomateuse. La tumeur s'étrangle à la base et s'insère sur la partie supérieure du derme, épaissie, condensée, nacrée. De ce fond conjonctif épais partent des travées nacrées qui divisent la tumeur elle-même en loges ou lobules de couleur rouge violacé, sombre, homogène, ressemblant à un œdème hémorragique qui aurait la résistance de la fibre musculaire. Cette substance élastique comprimée laisse écouler un liquide rosé. Une ou deux de ces logettes présentent leur substance ramollie et ont une apparence kystique.

Les travées conjonctives viennent se réunir à l'enveloppe superficielle du champignon qui est assez épaisse, grise ou nacrée, et paraît être conjonctive.

Examen histologique. — La tumeur est formée par une petite masse arrondie, réunie par un pédicule assez large à une surface papillomateuse formant un godet autour du pédicule.

La tumeur proprement dite est constituée par un tissu fibreux lâche parcouru par des travées anastomosées plus épaisses, surtout marquées vers le pédicule, et dont la direction est gouvernée par des vaisseaux nombreux à endothélium proliféré.

Le tissu lâche qui existe entre ces travées est formé par des cellules conjonctives jeunes, hypertrophiées, anastomosées, limitant des mailles qui renferment des cellules arrondies ou polygonales à gros noyaux. Il subit une dégénérescence muqueuse qui aboutit à la formation de larges espaces remplis de liquide, dans lequel nagent des cellules rondes relativement rares et limitées seulement par le squelette des vaisseaux.

Vers le hile et en des points disséminés de la surface, les capillaires de nouvelle formation, en s'anastomosant dans tous les sens, forment des mailles plus serrées, remplies de petites cellules rondes. Ces foyers sont, par endroits, assez denses et assez étendus pour constituer de véritables petits granulomes. Dans toute cette région, comme d'ailleurs dans tout l'ensemble de la tumeur, on note des mastzellen en grand nombre.

Les vaisseaux sont, comme nous l'avons dit, très nombreux dans toute l'étendue de la tumeur, où ils forment un réseau serré. Dans les parties où la prolifération embryonnaire est la plus active, au niveau du hile et vers la périphérie de la tumeur, on voit les capillaires dilatés donner naissance à des prolongements vasculaires qui vont s'anastomoser dans toutes les directions. L'endothélium est en prolifération active ; l'on trouve, en effet, d'assez nombreuses figures de karyokinèse dans des cellules typiques. Le périthélium est, lui aussi, en voie de prolifération et donne naissance en partie aux travées fibreuses qui forment

manchon autour des vaisseaux les plus volumineux. Dans certains capillaires où la prolifération des cellules endothéliales est plus prononcée et où il existe en même temps une hypertrophie très considérable de ces éléments, la déformation est telle que l'on pourrait penser avoir affaire à des dilatations glandulaires. Dans le centre de la tumeur, les vaisseaux forment de volumineuses dilatations qui, souvent voisines, donnent un aspect angiomateux à la coupe.

A la périphérie de la tumeur existe un revêtement épithélial du type malpighien. Au niveau du pédicule, cet épithélium proliféré présente de nombreux et volumineux bourgeons qui s'enfoncent dans le derme hypertrophié. Cette formation papillomateuse se poursuit tout autour de la tumeur, mais en s'atténuant à mesure que l'on va vers son sommet, où la couche épithéliale s'étale, puis disparaît au niveau d'une ulcération peu étendue.

Au niveau de la tumeur, la surface de l'épithélium présente une épaisse couche d'exfoliation cornée qui, parfois, s'enfonce assez profondément dans le centre des bourgeons malpighiens. Ces derniers s'enfoncent parfois profondément dans le tissu tumoral, se dichotomisent et envoient, plus profondément encore, des pointes qui ne sont plus bordées de cellules basales prismatiques, mais de cellules irrégulièrement distribuées et d'aspect embryonnaire ; elles peuvent ainsi former de petits foyers de cellules désorientées qu'il peut être difficile de différencier d'amas conjonctifs embryonnaires.

Vers le point d'ulcération, les cellules malpighiennes subissent à la fois une dégénérescence cornée plus active vers la surface et, dans la profondeur, une dégénérescence vacuolaire avec envahissement leucocytaire qui aboutit à leur nécrose et à leur disparition.

Au point ulcéré même, il existe à la surface un réseau fibrineux bourré de leucocytes et de détritits granuleux ; la paroi des vaisseaux et l'endothélium subissent également une dégénérescence qui aboutit à des thromboses et à la

non coloration des parois des cellules endothéliales, qui finissent par disparaître.

Nous avons cherché en vain dans toute l'étendue de la tumeur une formation qui fût de nature glandulaire. Ce n'est qu'au niveau de la partie papillomateuse du collet qu'il existait quelques glandes sudoripares légèrement dilatées, mais dont les culs-de-sac étaient déjà séparés par la prolifération conjonctive dans laquelle ils finissent par disparaître.

Il s'agit donc, en somme, d'un « fibrôme à dégénérescence muqueuse étendue » et, si l'on envisage son revêtement épithélial, on peut porter le diagnostic plus complet de « fibro-papillôme à dégénérescence muqueuse » ayant beaucoup de ressemblance avec les polypes muqueux des fosses nasales. On peut ajouter que la notion des foyers embryonnaires évoque un processus infectieux comme dans certains fibrômes à marche rapide, d'où, en définitive, la dénomination histologique suivante : « fibro-papillôme muqueux d'allure infectieuse ».

Ainsi dans ces différents cas, on ne trouve rien qui ressemble à une tumeur glandulaire, de quelque origine qu'elle soit. Ce qui est le plus évident, c'est la présence de travées fibreuses, d'amas leucocytaires, d'hypertrophie et d'hyperplasie des papilles, de vastes dilatations vasculaires, avec néoformation des vaisseaux ; les cellules endothéliales sont en pleine activité karyokinétique, il y a des lésions fibreuses des gaines des vaisseaux, et la coupe présente un aspect angiomateux.

Par place, le tissu subit une dégénérescence muqueuse correspondant probablement aux formations décrites sous le nom de botryomyces. A ce niveau, les cellules subissent cette dégénérescence un peu

spéciale qui en pathologie cellulaire porte le nom de pycnose. Il y a désintégration des cellules dont les noyaux fragmentés ne forment plus qu'un bloc plus ou moins homogène de chromatine.

Aussi comprend-t-on que ces résultats histologiques aient amené logiquement ces auteurs au diagnostic de fibro-papillôme à dégénérescence muqueuse.

Ces notions étaient alors celles qui avaient le plus droit de cité à cette époque et tous les examens histologiques faits à ce moment semblaient les établir sur des bases solides.

Bodin cite deux cas de botryomycose humaine observés par M. le Dr Dayot dans lesquels l'examen histologique et bactériologique a été fait. En voici les résultats :

« *Examen histologique.* — Les deux tumeurs peuvent être au point de vue histologique décrites en même temps ; elles sont, en effet, très analogues et les seules différences qu'elles présentent sont des variations de quelques millimètres dans leurs dimensions.

Envisagées dans leur ensemble, ces néoplasies sont constituées par du tissu conjonctif jeune extrêmement riche en vaisseaux irréguliers, dirigés en tous sens, à parois très minces, réduits le plus souvent à la couche endothéliale et qui, sur les coupes sont remplis d'hématies.

Suivant la partie de la tumeur que l'on examine,

quelques particularités de structure doivent être relevées.

1^o Au niveau du pédicule, on note des tractus conjonctifs adultes qui se dirigent vers le corps de la tumeur et entre lesquels se voient des cellulés conjonctives jeunes et des fibrilles conjonctives très délicates. On trouve des vaisseaux, mais moins abondants que dans la partie centrale du néoplasme ; enfin, j'ai noté la présence de glandes sudoripares, mais qui ne présentent rien de particulier, sauf peut-être un léger degré d'infiltration de cellules jeunes autour des parois des tubes glandulaires. On reconnaît parfaitement la peau qui forme la limite du pédicule et dont le corps muqueux va se terminer un peu au-dessous du sillon, là où la surface de la tumeur est ulcérée.

En ce point, on note une infiltration de plus en plus marquée des éléments du corps muqueux par des leucocytes et par des cellules rondes, puis les éléments épithéliaux, de plus en plus dissociés, disparaissent et c'est le tissu même de la tumeur qui forme la surface.

2^o Le corps même de la néoplasie est constitué par ce tissu conjonctif jeune, riche en vaisseaux à parois minces que je signalais tout à l'heure ; on y retrouve les tractus conjonctifs adultes du pédicule qui se ramifient et entre lesquels sont situés le tissu conjonctif jeune et les vaisseaux. Ceux-ci sont si nombreux qu'en regardant les coupes on croirait avoir sous les yeux une préparation d'angiome capillaire. Avec les cellules jeunes de nature conjonctive

on observe, de-ci, de-là, quelques mastzellen et aussi des cellules blanches à noyau polymorphe ; toutefois, au centre de la tumeur et vers le pédicule, ces dernières sont rares.

3^o A mesure que l'on se rapproche de la surface de la néoplasie, les phénomènes inflammatoires deviennent de plus en plus sensibles, le tissu conjonctif s'infiltré de cellules rondes et de leucocytes abondants, de telle sorte qu'au dessous de la croute amorphe constituée par des cellules nécrosées, qui recouvre la tumeur, ces cellules forment une couche serrée et d'épaisseur notable ».

Selon Bosc et Abadie, il ne s'agit plus ni de dégénérescence cellulaire résultat d'une réaction inflammatoire provoquée par un agent pathogène déterminé, ni de bourgeons charnus plus ou moins infectés secondairement.

Les résultats des examens anatomo-pathologiques dans les cas étudiés par ces auteurs, ressemblent nettement à ceux que donnent les examens des papillomes.

Ce sont dans tous les cas des travées conjonctives. Dans l'intervalle de ces travées, il existe un tissu muqueux constellé de cellules rondes plus ou moins abondantes, suivant que l'on se rapproche de la périphérie ou que l'on s'en éloigne.

De nombreux mastzellen se trouvent au niveau du pédicule où il existe un tissu qui reproduit l'aspect du tissu angiomateux, c'est à dire constitué par des vaisseaux largement dilatés, avec un endothélium épaissi, impossible à confondre avec des tubes glan-

dulaires, car on y rencontre parfois des globules blancs ou rouges

L'épithélium malpighien revêt la tumeur, lui forme un collet, mais manque à la partie supérieure où il est ulcéré. Au niveau de cette ulcération on trouve une nécrose superficielle: leucocytes, détritux granuleux, thrombose des capillaires.

Aussi ces auteurs posaient-ils le diagnostic ferme de « fibro-papillome muqueux très vasculaire ». Pour eux, il n'y a aucun doute sur la nature histologique de ces tumeurs, et toute la question est de savoir si ce sont des botryomycomes. Or ils estiment qu'aucun argument pathogénique ne peut établir la spécificité du botryomycome.

Chez le cheval, comme chez l'homme, ils pensent qu'il y a des tumeurs présentant cet aspect papillomateux, infectées ou non par des cocci, présentant ou ne présentant pas les « amas muriformes » caractéristiques.

Aussi restent-ils dans le doute le plus absolu et expriment-ils ainsi leur pensée: « Si nous ne pouvons pas repousser systématiquement l'existence du botryomyces, nous n'avons pas non plus de raison suffisante pour l'admettre ».

L'identification de la tumeur botryomycosique et du bourgeon charnu semble être encore mieux établie après les observations de Bricka.

Des quatre examens faits par Bricka, nous rapportons le plus typique :

« Le tégument qui avoisine la tumeur est altéré. La couche cornée desquame fortement. La couche

granuleuse des cellules à éléidine disparaît près du bourgeon. Le corps de Malpighi et la couche génératrice s'hypertrophient et poussent des prolongements adénomateux vers la profondeur. On voit même des nodules épithéliaux qui paraissent isolés dans le derme.

Les glandes sudoripares sont fortement altérées : leur épithélium se soulève en palissade et desquame. Autour des tubes, existe une prolifération intense de cellules embryonnaires conjonctives, qui les entourent d'un véritable manchon.

Le bourgeon est dénudé. A sa surface existe une zone fibrineuse, avec leucocytes. De larges bandes de tissu conjonctif se dirigent en sens radiaire, vers la base du bourgeon. Elles s'épaississent et s'anastomosent irrégulièrement. Entre les mailles on trouve les éléments cellulaires suivants : *a*) petites cellules rondes embryonnaires ; *b*) cellules fusiformes conjonctives ; *c*) leucocytes particulièrement nombreux dans la zone superficielle ulcérée et nécrotique ; *d*) cellules volumineuses vaguement polygonales, à noyau ovoïde faiblement coloré. Elles donnent lieu, par leur groupement, à de véritables travées venues de la périphérie du bourgeon, mais qui se fragmentent et disparaissent dans la profondeur. Cette disposition, jointe aux caractères du noyau, permet de les considérer comme le résultat de la désintégration des assises génératrices. Dans cette zone, on rencontre des éléments rappelant en plus petit les corps muriformes : ce sont de petits amas ovoïdes ou sphéri-

ques, formés par la juxtaposition de grains secondaires en nombre variable.

Ils sont fortement colorés par le gram ou la thionine, surtout abondants à la périphérie de la tumeur ; ces amas paraissent de simples grains de chromatine, débris des noyaux de la couche génératrice. A la limite des dernières papilles, on peut suivre la désintégration de ces cellules avec tous les degrés intermédiaires.

La tumeur est parsemée de nodules inflammatoires, creusée de nombreuses lacunes, sans parois propres, contenant souvent une substance albumineuse. D'autres cavités présentent une paroi propre à type endothélial, mais enflammée. Ce sont là des vaisseaux sanguins et probablement aussi des capillaires lymphatiques dilatés.

Beaucoup de ces vaisseaux sont atteints d'endopéri-capillarite.

Comme Bosc et Abadie, Bricka identifie complètement le botryomycome à « un bourgeon charnu, avec néoformation de vaisseaux sanguins et lymphatiques, implanté sur une peau papillomateuse, et contenant de rares staphylocoques ».

En somme, au point de vue anatomo-pathologique, les auteurs sont à peu près du même avis. Il s'agit de tumeurs qui ont la constitution générale des bourgeons charnus et, ce qui provoque des divergences d'interprétation, c'est probablement simplement la prédominance de tel ou tel tissu au niveau de ces bourgeons ; le tissu muqueux entraîne la dénomination de bourgeon charnu muqueux ; les

vaisseaux, celle d'angiome capillaire; le tissu fibreux celle de fibro-papillome ; l'élément inflammatoire, celle de granulome.

En fait, l'origine inflammatoire ne semble pas douteuse et la spécificité anatomo-pathologique de la botryomycose n'existe pas. Il n'y a de spécifique que cette évolution spéciale qui donne à cette affection son caractère clinique. Est-elle due à la structure histologique de la peau? Bricka en indique, d'après lui, l'ingénieux mécanisme : Piquûre, et inoculation du staphylocoque, d'où légère inflammation, la peau réagit alors en devenant plus dure, rugueuse et en proliférant. Le bourgeon inflammatoire bombe sous l'épiderme, bien vite perforé, qui fera un collet. Il y a alors développement de la néoformation sous forme de bourgeon et congestion des veinules et des lymphatiques par gêne circulatoire due à la constriction du pédicule exercée par la collerette epidermique.

Cette gêne de la circulation en expliquant la turgescence des vaisseaux, expliquerait aussi la gêne de la nutrition au niveau de la tumeur et, par suite, l'arrêt de son développement.

Mais la botryomycose est une lésion relativement rare si l'on tient compte du nombre des petits traumatismes plus ou moins septiques dont nos extrémités sont journellement le siège; sans compter toutes les atteintes qui passent inaperçues, aussi pensons-nous qu'il doit exister un autre facteur étiologique que ceux rapportés par Bricka.

Ces idées furent amplement développées dans la

thèse de Legroux en 1904. Cet auteur s'efforçait de montrer combien étaient fragiles les arguments sur lesquels s'appuyaient ceux qui admettaient la spécificité de la botryomycose et il en arrivait à conclure, que la botryomycose n'est pas une mycose, ce que l'on savait depuis longtemps, mais, en outre, qu'elle n'était pas causée par un microbe spécial, le botryocoque.

Et il appuyait ces conclusions sur les faits suivants : le grain jaune botryomycosique n'est pas plus spécifique que le boubillon de l'anthrax : il est inconstant et n'est pas nécessaire.

Enfin les lésions anatomo-pathologiques ne peuvent pas, jusqu'ici, être considérées comme spécifiques.

Il ne s'agit donc que d'un simple bourgeon charnu très vasculaire, quelquefois secondairement infecté, dont le développement n'est pas tant lié à un agent pathogène spécifique qu'à des conditions étiologiques spéciales et une prédisposition générale du sujet.

Nous n'étions pas loin de la conception de Savariaud et de Deguy lorsqu'ils soutenaient, en 1902, qu'il ne fallait voir, dans cette affection, qu'une variété de staphylococcose aboutissant à la formation de bourgeons charnus, véritable néoplasie inflammatoire pédiculée de la peau.

C'était aussi l'opinion de certains expérimentateurs qui se basaient sur l'inconstance de la présence du *botryomyces* pour s'élever contre tout rôle étiologique attribué à ces *botryomyces*.

En effet, dans les observations de Gahinet, au nombre de plus de trente, on ne l'a trouvé que dix fois, c'est à-dire dans la proportion de $1/3$.

Rappelons enfin qu'un grand nombre d'auteurs, Brault, Bodin, Spourgitis, Dor, n'ont trouvé le *botryomyces* exclusivement dans les tumeurs anciennes ; cette observation est en faveur de la conception qui fait du *botryomyces* le résultat de la dégénérescence cellulaire secondaire par pycnose.

On a vu, en effet, que ces « amas muriformes », ces *botryomyces*, sont constitués par « l'agglutination de boules qui naissent séparément chacune dans une cellule épithéliale. Au début, c'est le noyau seul qui est envahi par une petite sphérule qui grossit et occupe tout le noyau, puis toute la cellule est détruite, il ne subsiste plus que la boule. Ces boules se réunissent ensuite à plusieurs, d'où les amas. Ces amas présentent toutes les affinités de la chromatine pour les matières colorantes ». (Poncet et Dor).

Et Küttner soutenait qu'il s'agissait probablement d'une irritation chronique des tissus, provoquée par une infection staphylococcique — sans suppuration — et le traumatisme, auquel le malade attribuait l'origine de la tumeur, ne servait qu'à faire apparaître au dehors la granulation d'abord sous épidermique et à en permettre l'infection secondaire.

Telle était à peu près la conception d'un grand nombre d'auteurs, lorsque Letulle apporta de nouvelles observations publiées dans le *Journal de phy-*

siologie et de pathologie générale, du 15 mars 1908.

Le débat s'ouvre de nouveau pour savoir si le « botryomyces » — qui constitue ce que nous avons appelé « amas muriforme » — est une lésion de dégénérescence banale dans un ancien foyer de suppuration ou bien un élément spécial spécifique.

Notons tout d'abord en faveur de la seconde interprétation que, malgré les innombrables examens des anciens foyers de suppuration, jamais les grains jaunes n'y furent décrits.

Pour Letulle les grains jaunes sont aussi constitués par le groupe des « amas muriformes » antérieurement décrit. Ces amas, comparables à des grappes de raisin, prennent le gram. Mais après coloration, on constate que chacun de ces botryomyces est constitué par « un nombre extrêmement variable de minimes corpuscules plus ou moins irréguliers, souvent arrondis, de dimensions variées que les auteurs considèrent comme les spores du champignon pathogène ».

Ces botryomyces sont plongés dans une substance anhisté qui les unit et les sépare.

En somme, le grain jaune est, d'après cette conception, constitué par un agglomérat de botryomyces d'apparence hyaline dans le protoplasma desquels se trouve une substance à l'état pulvérulent en tout « identique à la matière chromatinienne ».

Toutes ces masses hyalines, qui constituent le botryomyces, ne contiennent pas toutes en quantité égale ces fragments de chromatine et on peut en observer qui en sont absolument dépourvues.

Ces masses, M. Letulle les identifie « à coup sûr » à des éléments cellulaires, et il se base pour cela sur la présence de leurs noyaux.

Or, ces cellules libres gorgées ou nom de « matière chromatinienne », ne sont autres que les éléments cellulaires hyalins gorgés de chromatine pulvérulente et formateurs de « l'amas muriforme ». Tous ces éléments en voie de dégénérescence, subissant l'action d'une chimiotaxie positive s'agglomèrent et les « botryomyces errants », par accolements successifs se transforment en grains jaune de plus en plus, volumineux.

Voici ce qui fut observé dans les lésions botryomycosiques du cheval.

En est-il de même chez l'homme ?

Dans les lésions humaines, M. Letulle dit n'observer aucun grain jaune, aucun botryomyces — ces éléments ne s'y trouvent pas. Il s'agissait il est vrai des tumeurs non suppurées.

Or, malgré l'absence des amas muriformes, on trouve des éléments identiques aux « cellules hyalines » mesurant 14μ à 18μ , surtout nombreuses au niveau des lésions inflammatoires. Ces cellules ressemblent à de gros éléments macrophages phagocytants des fragments plus ou moins pulvérulents de chromatine.

Ainsi ces « cellules hyalines » sont des éléments constants dans les lésions botryomycosiques et communs à la botryomycose humaine et chevaline.

Or, M. Letulle identifie ces éléments aux amibes et

cette conception est conforme à l'observation d'un phénomène relativement banal.

L'habitat normal de l'amibe est en effet le tractus intestinal, mais il est fréquent d'observer la migration de ces éléments dans un grand nombre d'affections en général chroniques : entérite chronique, duodénite chronique ulcéreuse, gastrite atrophique, siphylis bucco-pharyngée, sporotrichose de la bouche et du pharynx... Il ne serait pas très surprenant de rencontrer l'amibe au niveau d'un foyer inflammatoire cutané. Une fois dans la profondeur des tissus, ces amibes prennent un aspect hyalin puis se segmentent. Faut-il voir dans ces modifications un phénomène d'évolution, ou un phénomène de dégénération ?

Pendant, malgré les observations de MM. Letulle et Delage, il existe encore parmi les auteurs, de notables divergences d'opinion.

Car en novembre 1908, MM. Audry et Suffran exposaient dans les *Annales de dermatologie et de syphiligraphie* des résultats un peu différents. D'après les recherches anatomo-pathologiques de ces auteurs, concernant un cas de botryomycose du cheval, il résulte qu'au dessous des couches superficielles du derme, il existe un infiltrat inflammatoire, constitué par des nodules plus ou moins agglomérés, logés dans le tissu conjonctif.

Or, les nodules comprennent une masse centrale, une région périphérique épaisse et un pourtour.

Le centre contient des amas fortement chromatophiles. On voit là un semis de nombreuses granula-

tions que colorent très bien le gram et le bleu polychrome d'Unna, sur un fond constitué par une matière éosinophile.

Cette description correspond très bien, au point de vue morphologique, aux formations décrites par M. Letulle et elles réagissent de la même façon vis-à-vis des colorants. C'est ce qui constitue les amas muriformes.

Ces éléments sont entourés d'un grand nombre de cellules qui ressemblent beaucoup à des mononucléaires et à des polynucléaires en voie de dégénérescence. Ils possèdent un protoplasma peu abondant, prenant faiblement les colorants en général. L'éosine les colore en rose pâle. Leur noyau est granuleux, plus ou moins déformé, et très riche en chromatine.

Outre ces nodules très bien circonscrits, qui présentent les réactions habituelles de la chromatine et qui ressemblent à de « colossales zooglées » on trouve encore dans les préparations des masses rondes prenant parfaitement le gram. Les unes sont vues parmi les éléments cellulaires qui les entourent et ce sont les plus nombreuses, les autres sont entourées par une mince bande protoplasmique que l'on peut mettre facilement en évidence par la fuschine qui la colore en rose.

Parfois on trouve ces éléments isolés, parfois réunis au nombre de cinq ou six par une masse protoplasmique plus ou moins volumineuse.

Ces cellules sont englobées et séparées des autres tissus par grand nombre de leucocytes. Puis, en se

rapprochant de la périphérie, on constate que le tissu reprend peu à peu sa constitution normale.

Tout cela ressemble beaucoup à des « nodules inflammatoires de défense développés autour d'un parasite ».

Aussi, tout en constatant la ressemblance qu'il peut y avoir entre la description de ces lésions et celle donnée par M. Letulle, MM. Audry et Suffran trouvent que ces altérations ne ressemblent pas à celles qui, jusqu'ici, ont été observées et décrites dans la botryomycose humaine et ils pensent qu'il est difficile de les attribuer à la présence d'une amibe au sein de ces tissus. Aussi ils seraient facilement portés à interpréter ces dégénérescences cellulaires comme le résultat d'une réaction inflammatoire, provoquée par un agent infectieux, champignon ou bactérie, et peut-être le « botryococcus ascoformans » décrit par John.

En outre, pour ces auteurs, la présence du grain jaune devient quelque chose de tout à fait banal. Le grain jaune n'est constitué que par cette réaction inflammatoire de l'organisme, puisqu'il est commun à l'actinomycose, à la filariose et à la botryomycose.

Les lésions de l'actinomycose sont bien connues et MM. Audry et Suffran exposent combien les altérations que l'on trouve dans la filariose ulcéreuse du cheval montrent ce rapport entre le grain jaune, produit par des parasites si différents les uns des autres et la réaction inflammatoire qui, dans tous ces cas, est à peu près toujours identique à elle-même.

CHAPITRE II

Bactériologie

Lorsque l'on connut les faits de botryomycose humaine, une des premières questions agitées fut celle de l'unicité de l'agent pathogène.

Les différentes recherches portèrent donc alors sur cet agent pathogène.

A l'examen des lésions on rencontra tout d'abord des granulations jaunâtres qui rappelaient macroscopiquement les grains d'actinomyces, mais on ne retrouvait point les éléments massués, seule une infiltration de sels calcaires donnait cette ressemblance morphologique.

Les granulations botryomycosiques, de couleur jaunâtre mesurent environ un demi-millimètre et sont constituées par l'agglomération de plusieurs masses muriformes dont les dimensions varient entre 50 et 100 μ .

Lorsqu'on étudie les différentes cultures au microscope, on trouve que ces masses muriformes sont essentiellement constituées par des micro-organismes mesurant 1 μ ou 1,5, de forme arrondie qui morphologiquement présentent beaucoup d'analogie avec le staphylocoque.

Ces cocci se groupent suivant des modes des plus différents. Disposition en monocoques, diplocoques et même en streptocoques courts. Toutefois ces formes ne sont pas les plus fréquentes car celle que l'on rencontre le plus souvent, c'est la disposition en staphylocoques.

Les matières basiques d'aniline, le violet de gentiane d'Ehrlich, la solution de Loeffler colorent très bien ces cocci. Ils prennent le Gram. Autant de caractères qui permettent de les rapprocher du staphylocoque. D'ailleurs Sabrazès et Laubié ont identifié complètement ces microorganismes. Pour ces auteurs la spécificité de la botryomycose n'est pas et les lésions botryomycosiques pourraient bien n'être que le résultat d'une association microbienne dans laquelle le staphylocoque doré jouerait un grand rôle.

Ces colonies de cocci présentent quelques caractères particuliers. Elles sont entourées d'une capsule dont la structure histologique est mal connue. Les colorants ne prennent pas sur elle, aussi est-elle difficilement visible et la décrit-on en général comme hyaline et anhiste.

Leur infiltration par les sels calcaires gêne parfois l'examen microscopique et Mary pour remédier à cet

inconvenient préconise le traitement préalable de la préparation par une solution d'acide acétique à 1 ou 2 pour 100 ou par la solution de potasse à 5 pour 100.

L'examen macroscopique et microscopique n'est pas suffisant pour différencier le botryocoque du staphylocoque, aussi a-t-on cherché à établir des différences dans leurs cultures.

Il est surtout quatre milieux sur lesquels le botryocoque cultive très bien c'est le bouillon, la gélatine, l'agar et la pomme de terre. Sur chacun de ces milieux la température optima de culture oscille entre 30° et 38°. Or le bouillon, la gélatine, l'agar et la pomme de terre sont aussi d'excellents milieux de culture pour le staphylocoque.

Bouillon. — Les bouillonsensemencés soit avec du botryocoque, soit avec du staphylocoque, donnent des cultures entre lesquelles l'analogie est à peu près complète. Dans le premier cas on constate quelques jours après l'ensemencement un trouble puis un précipité, d'abord flottant puis bientôt condensé au fond du tube. Le précipité ainsi formé présente une légère coloration jaune.

Dans le second cas, le bouillon présente aussi un trouble uniforme et rapide dont la coloration un peu différente du précédent, se rapprocherait beaucoup du blanc.

La différenciation, on le voit, est donc bien difficile, elle ne porte guère que sur une différence de coloration des précipités. Il est vrai qu'il faut aussi

noter l'absence de pellicule à la surface du bouillon, dans le cas de staphylocoque, tandis que celle-ci existe, inconstante il est vrai, dans le cas de botryocoque.

Gélatine. — Les cultures sur plaque donnent des colonies arrondies d'une coloration jaune grisâtre, la gélatine est liquéfiée à la surface de la préparation. Odeur aromatique rappelant celle de la fraise. Tels sont les principaux caractères du botryocoque. Or, en ce qui concerne le staphylocoque les caractères des cultures sont très semblables. La coloration seule de la colonie varie un peu : elle est blanche ou citrine, en outre certains staphylocoques ne liquéfient presque pas la gélatine. Le staphylocoque dégage une odeur de lait aigri.

En piqûre, dès la vingtième heure le staphylocoque donne des granulations, puis la liquéfaction commence. Elle se fait en forme d'entonnoir avec un fond de coloration dorée.

Chez le botryocoque, la liquéfaction peut être un peu plus tardive, parfois même elle n'a pas lieu. Dans les cas où on la constate, elle se fait suivant un mode que l'on a considéré comme spécifique : c'est la forme en tulipe. La strie d'ensemencement représentant la tige de la fleur tandis que le calice est constitué par une grosse bulle qui se forme à la partie supérieure.

Ce phénomène n'est pas universellement admis en tant que caractère spécifique et de Jong le considère comme inconstant et influencé surtout par la qualité de la gélatine et son point de fusion.

Il est cependant un fait à peu près constant, c'est la lenteur toujours plus grande de la liquéfaction de la gélatine par le botryocoque; en outre, dans ce cas, la culture reste claire. Toutefois, ce dernier caractère est inconstant.

Agar. — Dans ces cas, il n'y a encore qu'une différence de coloration qui n'est pas suffisante pour permettre une différenciation certaine. Car, si la distinction existe entre le botryocoque qui donne des colonies jaunes et le staphylocoque blanc qui en donne de blanches, elle n'existe pas avec le staphylocoque doré qui lui aussi donne des colonies jaunes.

Pomme de terre. — Le botryocoque donne des cultures d'un jaune doré, de coloration absolument identique à celle donnée par le staphylocoque doré. Seuls les staphylocoques citrons et blancs sont différenciables, le premier par la coloration citrine et le second par la coloration blanche de leurs cultures.

Sur les autres milieux, les mêmes constatations furent faites. Aussi bien dans le lait que sur le sérum, les différences de culture ne sont pas suffisamment nettes pour permettre la différenciation du staphylocoque doré et du botryocoque.

Ces deux microorganismes possèdent encore d'autres propriétés communes : ils produisent des acides, ne présentent pas la réaction de l'indol, sont immobiles et ne possèdent pas de spores.

Il semblerait donc qu'il est difficile d'admettre que l'on se trouve en présence de deux éléments diffé-

rents puisqu'ils présentent une morphologie aussi voisine et que leurs cultures sont aussi semblables. Toutefois, il est une réaction utilisée dans le laboratoire de clinique de M. le professeur Poncet qui paraît bien démonstrative.

Spick qui rapporte cette réaction écrit : « M. Dör prépara des cultures sur gélose et les ensemença par strie avec une culture pure de botryocoques provenant du cheval. Les tubes placés à la température du laboratoire poussèrent très vite, et dans l'espace de quatre jours, ils présentèrent de belles colonies jaune d'or, ayant tout à fait l'aspect extérieur d'une culture de staphylocoque doré.

Puis, les mêmes tubes furent placés dans l'étuve à 37°, et on fut étonné de les voir pâlir, perdre en vingt-quatre heures leur pigmentation et présenter bientôt une coloration nettement blanche, sans que l'examen le plus minutieux put y déceler la moindre teinte jaunâtre ou orangée.

Les tubes placés de nouveau à la température du laboratoire ne poussèrent plus, et conservèrent leur coloration blanche.

La même expérience, répétée plusieurs fois de suite, se reproduisit toujours identiquement et, chaque fois, on observa une décoloration complète des cultures de botryocoque ».

Ce phénomène dont l'importance a été très contestée par Kitt, Courmont, mérite, d'après d'autres auteurs, d'être considéré, dans les cas où il se produit, comme un signe différentiel de la plus grande valeur.

Aussi, malgré l'opinion d'auteurs comme Kitt, Hell, Mary, de Jong, qui admettent l'identité du staphylocoque et du botryocoque, il faut bien constater qu'il existe des différences entre ces deux microorganismes, tant au point de vue de la morphologie de leurs cultures par piqure sur gélatine, que de la rapidité de la liquéfaction de la gélatine, que de l'odeur de leurs cultures et de la variabilité de leur pouvoir chromogène. Aussi, pensons-nous devoir conclure que le botryocoque est certainement un coccus d'une espèce très voisine du staphylocoque, sans pour cela pouvoir lui être identifié.

C'est d'abord chez le cheval, puis chez le bœuf, le porc, que les observations rapportaient l'existence de la botryomycose; or, lorsqu'en 1897, les premiers cas furent observés chez l'homme, on se demanda, s'il y avait là une seule affection transmissible du cheval à l'homme, ou bien s'il existait deux maladies distinctes possédant chacune leur agent pathogène spécifique.

Or, nous avons vu que l'étude de l'agent pathogène, encore si mal connu, n'apporte pas de bien grands éclaircissements à la question. Aussi a-t-on cherché la solution du problème dans les résultats de l'inoculation expérimentale.

Or, si l'inoculation des cultures de botryocoques échoue complètement lorsqu'on se sert de souris, chiens, moutons, oiseaux, comme animaux d'expérience, il n'en est pas de même si l'on utilise le cheval.

Les travaux de Rabe, Kitt, de Jong et Brault sont, à ce sujet, extrêmement concluants.

En ce qui concerne les souris, cobayes, lapins, oiseaux, chats, chiens, moutons, brebis, les différents expérimentateurs n'ont pu reproduire que des lésions inflammatoires banales, mais jamais la lésion spécifique.

Tous les modes d'inoculation furent employés : injections sous-cutanées, intrapéritonéales, intraveineuses.

Or, dans les premiers cas, on obtenait une réaction inflammatoire locale au point d'inoculation : abcès, lymphangite, nécrose, et, parfois, septicémie.

Dans les second cas, l'animal mourait de péritonite banale ou de péritonite septique.

Dans le dernier cas, enfin, on obtint invariablement une septicémie rapide.

Ces résultats ressemblent étrangement aux résultats obtenus par l'emploi du staphylocoque dans les mêmes conditions.

Mais, lorsqu'il s'agit de l'action du botryocoque sur le cheval, les résultats sont un peu différents.

Ce sont ici encore les travaux de Rabe, Kitt, Jong et Hell qui ont permis la solution du problème.

Rabe inoculait, sous la peau des chevaux, des cultures de botryocoque. Or, il vit se produire tout d'abord un œdème local au niveau de la piqure, puis la production d'une petite tumeur qui s'ulcéra et donna un pus jaunâtre où il put reconnaître la présence des grains jaunes et des botryomyces. Poncet et

Dor, qui ont repris ces expériences, ont pu aussi constater que l'injection à un équidé de culture de botryocoque permettait de reproduire une lésion locale cliniquement identifiée au botryomycome.

Ces résultats ne furent pas obtenus par certains expérimentateurs. Baracz, M. Fadyean, Hell n'obtinrent, après de nombreuses inoculations, que des abcès ou des phénomènes d'inflammation locale.

Dans ces cas, cependant, les faits positifs prennent une beaucoup plus grande valeur que les faits négatifs, car, dans ce dernier cas, il faut tenir compte d'un certain nombre d'erreurs tenant, soit à l'expérimentation, soit à la brièveté de l'observation.

Or, maintenant, il en est de la botryomycose comme de la tuberculose : le dualisme a vécu et la parenté des botryomycoses humaines et équine paraît un fait acquis et indiscutable.

Ainsi, malgré l'impossibilité de distinguer d'une façon absolue le botryocoque du staphylocoque, soit par leurs caractères morphologiques ou les caractères de leurs cultures, il n'en est pas moins vrai que les auteurs admettaient l'unicité de la botryomycose et la spécificité de son agent pathogène.

Dès 1900, Spick affirmait que ses expériences l'avaient amené à différencier le botryocoque et le staphylocoque pyogène. « Cesont donc bien » écrivait-il « deux variétés microbiennes différentes. Le botryocoque seul est capable de produire de la botryomycose et, pour cette raison, nous sommes amenés à le considérer comme un microcoque spécifique » et plus loin encore : « Nous sommes conduits à conclure à la

non identification du staphylocoque pyogène banal et du botryocoque. Bien plus, le développement anatomo-pathologique des néoplasies botryomycosiques a une allure tellement spéciale que nous sommes forcés de conclure à la spécificité du botryocoque »

Si l'on admet alors assez généralement que la botryomycose avait une individualité clinique, la spécificité du botryocoque fut, par contre, violemment attaquée. Küttner ne l'admit jamais et se rallie à l'opinion de nombreux auteurs comme Bosc, Abadie, Sabrazès, Laubié, Savariaud, Terrier, von Baracz et d'autres qui tenaient le botryocoque pour un staphylocoque ordinaire.

Il est certain qu'un des premiers arguments en faveur de la dualité de ces deux éléments, c'est-à-dire les différences des cultures de botryocoque et de staphylocoque ordinaire, surtout le doré, ne sont pas suffisamment convaincantes. Car, nous savons qu'en bactériologie, lorsqu'il s'agit de staphylocoques, il ne faut pas attacher trop d'importance aux caractères de la liquéfaction de la gélatine ou à l'odeur des cultures. D'autant plus que Brault, Bodin, Busquet, Savariaud, Deguy et d'autres auteurs n'ont pu observer aussi exactement ces caractères. C'est ainsi que Bodin avoue n'avoir pas vu le botryomyces et il cite deux observations publiées dans les *Annales de Dermatologie* où cette recherche est restée absolument négative. Le seul micro-organisme isolable au niveau de ces lésions botryomycosiques fut un coccus qui présentait d'une façon à peu près absolue tous les

caractères du staphylocoque doré tant au point de vue de sa forme qu'au point de vue de ses cultures ou de ses réactions colorantes,

En outre, ces cocci occupent dans la tumeur une situation tout à fait spéciale, qui paraît constante et n'est pas en faveur d'un rôle étiologique spécifique. En effet, de tous les examens microscopiques faits par les différents auteurs, il résulte que leur présence est toujours signalée dans les régions périphériques de la tuméfaction, c'est-à-dire dans les régions qui sont le plus exposées aux infections secondaires. C'est toujours dans cette région d'infiltration de cellules rondes qui à la périphérie forme à la tumeur comme un capuchon ulcéré que se trouve les microorganismes les plus variés : bactéries, cocci, diplocoques, streptocoques. Et l'examen des couches profondes notamment du pédicule ne permet jamais de mettre en évidence un coccus quelqu'il soit. Jamais ils ne s'étendent de la profondeur à la surface, mais toujours en sens inverse. Nous en trouvons un exemple typique dans les résultats d'une observation citée par Drouet.

OBSERVATION I

(D^r ABADIE. — Service du Professeur Forgue, *in* thèse Drouet)

La recherche des microorganismes montre des amas de cocci dans les points dépouillés d'épithélium, mais plus encore dans les parties où l'épithélium est en voie de nécrose. Ils prennent des formes diplococciques et sont parfois tétragéniformes. Dans la partie ulcérée et en voie d'invasion leucocytaire et de dégénérescence granuleuse consécutive,

ils pénètrent, mais peu profondément et nous n'en avons pas découvert dans le centre ni dans le hile de la tumeur.

En outre, les cocci ne se voient que dans les tumeurs ulcérées. Letulle, qui a fait des examens de botryomycomes avant ulcération, ne retrouve plus ces amas de cocci et la présence de cocci à la périphérie d'une tumeur ulcérée est un fait trop banal pour impliquer une signification pathogénique.

L'expérimentation, enfin, n'a pas donné les résultats que l'on était en droit d'attendre d'elle, si l'on avait été réellement en présence d'un agent pathogène spécifique. Legrain, De Jong, Juillard, Bodin, Galli-Valerio, après de nombreuses expériences sur le lapin et le cobaye, n'apportent pas de faits bien probants et ils trouvent que « les résultats obtenus par l'inoculation du botryocoque aux cobayes et aux lapins sont variables, ondoyants et divers et ne peuvent servir d'argument pour établir la spécificité de ce microbe.

On objecte que si l'affection n'est pas une maladie du cobaye ou du lapin, il est facile de comprendre la difficulté de faire prendre la maladie à ces animaux. Mais si, en opérant sur le cheval ou l'âne, Kitt, Poncet, Dor, De Jong ont pu obtenir des tuméfactions cliniquement analogues au botryomycome, l'absence d'examen histologique ne nous permet pas de donner à cette observation toute la valeur qu'elle aurait eue sans cela et l'on peut la soupçonner d'être une prolifération aboutissant à un bourgeon charnu.

Avant Küttner, Drouet avait cité une observation

où ces recherches n'avaient permis aucune différenciation.

OBSERVATION II

(Service de M. le professeur Forgue, in thèse DROUET.)

Examen bactériologique — (Coloration par le gram-éosine, le bleu de Loeffler, la thionine phéniquée).

On note des amas considérables de microcoques sur toute la périphérie de la tumeur, mais principalement au niveau et au voisinage de la zone ulcérée. Nous n'en n'avons pas trouvé trace dans l'intérieur de la tumeur, même dans les tissus qui sont voisins de la zone ulcérée.

Ces amas sont constitués par des cocci assez volumineux entourés d'un halo réfringent. Ils peuvent être réunis deux à deux, et parfois ils présentent un aspect diplococcique très net, leur halo réfringent apparaissant alors avec beaucoup plus de netteté.

Le centre de la tumeur ouvert aseptiquement a été semé sur agar. On a obtenu après un séjour de quelques jours dans l'étuve à 37° une culture ressemblant à celle du staphylococcus aureus.

Nous avons laissé certaines de ces cultures se développer hors de l'étuve ; elles se sont développées lentement et ont pris un aspect un peu plus rugueux que celui des cultures de staphylocoque, mais sans caractère bien particulier.

L'examen microscopique de ces cultures n'a permis aucune différenciation d'avec les cultures de staphylocoque.

D'ailleurs, actuellement, tous les auteurs sont d'accord pour nier la spécificité du botryocoque et pour l'identifier au staphylocoque doré.

Dans tous les cas de botryomycose où ces recherches bactériologiques ont été tentées, les observa-

teurs ont toujours obtenu des résultats extrêmement convaincants à cet égard.

Nous avons vu comment, en mars dernier, les observations anatomo-pathologiques de M. Letulle avaient éclairé d'un jour nouveau cette question de l'étiologie de la botryomycose.

Le grain jaune ne semble pas devoir être spécifique de la botryomycose, puisqu'il existe dans l'actinomycose, la filariose ; aussi, peut-on le considérer plutôt comme le symptôme d'une réaction inflammatoire des tissus en présence d'un parasite pathogène.

Et ceci serait bien un peu en faveur des théories pathogéniques de M. Letulle qui tendent à faire, de la botryomycose, une amœbiose.

Toutefois, la question n'est pas encore absolument tranchée, car la présence de ces amibes une fois admise, il reste encore à savoir si cette apparition est un phénomène primitif ou secondaire, si l'amibe est l'agent pathogène dont l'action provoque la lésion ou si ce n'est qu'un élément surajouté pour qui la lésion traumatique infectée n'est qu'un point d'appel ; car le traumatisme, en effet, dans les nombreuses observations publiées jusqu'ici, existe environ dans 50/00 des cas. Et combien de ces traumatismes légers peuvent passer inaperçus !

Or, pour savoir si la présence de l'amibe est un phénomène primitif ou secondaire, il est nécessaire de comparer les résultats des examens histologiques faits avant et après l'ulcération de la tumeur botryomycosique.

Or, dans les cas de botryomycose avec suppuration, on constate très nettement la présence, dans le pus, de grains jaunes, de botryomyces et de staphylocoques en grand nombre surtout dans les zones périphériques de la tumeur.

Quand il s'agit de lésions non encore ulcérées, l'examen histologique donne des résultats bien différents. Dans ces cas là, on constate la présence de ces « cellules botryomycogènes » identifiées par M. Letulle aux amibes. On les trouve fixées, dans les travées conjonctives, précisément aux endroits où la vascularisation sanguine et lymphatique — provoquée par la réaction inflammatoire — est le plus intense.

Or l'amibe se déplace dans l'organisme surtout en empruntant les voies vasculaires et lymphatiques, aussi est-ce surtout au niveau du pédicule où ces vaisseaux sont le plus groupés que ces éléments sont le plus abondants.

L'agent pathogène spécifique de la lésion botryomycosique c'est donc l'amibe ; une amibe identique à celle du tube digestif, devenue pathogène pour le tissu conjonctivo-vasculaire. Et M. Letulle conclut : « Le botryomycome est une lésion inflammatoire et parasitaire ». Le parasite est constitué par « la cellule botryomycogène » que l'on peut identifier à « une amibe identique à l'hôte habituel de notre tube digestif ».

Dans les cas où la suppuration a lieu, elle est due aux éléments pathogènes surajoutés qui entraînent la dégénérescence des amibes sous forme « d'amas muriformes » et de « grains jaunes ».

L'interprétation des faits observés par M. Letulle eut un certain retentissement non seulement parce que le débat concernant la spécificité de l'agent pathogène de la botryomycose s'ouvrait de nouveau, mais encore parce qu'elle apportait une solution bien inattendue.

Cette interprétation trouvait encore une confirmation dans les résultats d'un examen histologique d'un cas de botryomycose observé à Nantes, en mai 1908, et publié dans une note présentée par M. Yves Delage à l'Académie des Sciences en octobre dernier.

« L'histologie de la tumeur », rapporte le compte rendu, « montre les caractères ordinaires souvent décrits (prolifération de tissu conjonctif et néoformation vasculaire considérable sous une membrane pyogénique) sur lesquels nous n'insisterons pas.

Les amibes et leurs kystes sont accumulés en nombre énorme au pédicule de la tumeur, nageant dans du pus et du sérum épanché, au milieu de polynucléaires et de débris cellulaires. Quelques-uns seulement se montrent isolés en plein corps de la tumeur.

Structure. — On peut distinguer quatre formes d'amibes, sensiblement de même taille, 50 μ , 60 μ , différentes de structure, mais présentant entre elles des formes de passage.

Forme A. — Sphérique ou sphéroïde, parfois aplatie comme une feuille; allongée ou irrégulière à l'état de mouvement; à pseudopodes lobés. Ectoplasme mince. Endoplasme fibrillaire à fibrilles

onduleuses à l'état de repos, rectilignes comme des myonèmes à l'état de mouvement, formant quelquefois des tourbillons annulaires autour de la zone nucléaire ; l'endoplasme renferme, en outre, des granules chromatiques et parfois du pigment. Noyau grand, irrégulièrement vésiculeux avec un corps central de linine et un fin réseau de chromatine. Forme très active et très phagocytante.

Forme B. — Plus régulièrement arrondie que la précédente, souvent aplatie. Ectoplasme épais. Endoplasme bourré de poussière chromatique. Noyau négatif, achromatique ou disparu. C'est cette forme que M. Letulle a vu former les amas muriformes. Mais elle peut aussi être isolée. Elle dérive sans doute de la précédente, marquant la fin du stade végétatif.

Forme C. — Aplatie, irrégulière, partiellement ou totalement en dégénérescence hyaline ou pigmentaire : forme de regression des précédentes.

Forme D. — Fusiforme, grégariniforme. Ectoplasme mince. Endoplasme finement granuleux avec peu ou point de fibrilles. Noyau condensé, très chromatique, ovoïde allongé ou en biseau ».

Ainsi, l'agent pathogène de la botryomycose serait constitué par une des formes d'amibes décrites par M. Yves Delage et le botryomycome ne serait que la réaction inflammatoire des tissus dermiques en présence de cet agent pathogène spécifique.

Quant au grain jaune, ce serait le résultat de cette

réaction, c'est-à-dire, soit la dégénérescence cellulaire, la pycnose, des tissus situés dans le voisinage immédiat du parasite ; soit la désintégration du parasite lui-même une fois mort ; soit, peut-être, l'ensemble de ces deux phénomènes, en tous cas probablement accélérés par l'inflammation que provoque l'infection staphylococcique des tissus ulcérés.

CHAPITRE III

En réalité, il semble que la botryomycose est bien cliniquement et anatomiquement, une lésion spécifique. Quelques auteurs ont pensé devoir lui attribuer une étiologie syphilitique et Gahinet écrit qu'elle devait être identifiée au pian. Ces deux conceptions ne sont, d'ailleurs, pas très éloignées l'une de l'autre puisque, dans certaines régions, on admet l'origine syphilitique du pian.

Or, dans de nombreuses observations et, en particulier dans deux de celles que nous citons plus haut, il est curieux de constater que l'apparition de la tumeur botryomycosique coïncidait avec une grossesse menée à bien, ce qui n'est guère en faveur d'une origine syphilitique. En outre, il nous paraît difficile d'admettre que ces deux affections doivent être identifiées, car elles diffèrent trop au point de vue clinique.

Le pian, en effet, est inoculable et contagieux, de plus, c'est une affection générale caractérisée par

des éruptions simultanées ou successives de boutons qui ressemblent parfois un peu au botryomycome, rappelant la forme de la framboise, d'où le nom de *framboesia*.

Or, l'examen anatomo-pathologique, dans ces cas, décèle des lésions un peu analogues à certaines descriptions de coupes de botryomycomes : papilles hypertrophiées avec capillaires très dilatés, englobés dans une grande quantité de plasmazellen de forme cuboïde à protoplasma basophile et à noyau volumineux rempli de grains de chromatine.

La lumière des vaisseaux est encombrée de polynucléaires qui, par diapédèse, émigrent des vaisseaux et passent dans le corps muqueux, où ils constituent de petits amas inflammatoires circonscrits aréolaires pouvant, parfois, donner des abcès milliaires.

L'agent spécifique en est inconnu, mais, comme dans la botryomycose, Nicholls et Watts, Hisch ont pu déceler et cultiver des microcoques plus ou moins spécifiques.

Or, nous ne pensons pas que cette ressemblance anatomo-pathologique soit suffisante pour permettre d'identifier deux affections d'allure clinique si différente.

En somme, de tous ces examens anatomo-pathologiques, faits par différents auteurs, il ressort un grand nombre d'interprétations qu'il paraît difficile de concilier. S'il en est ainsi, il est probable que cela est dû aux dissemblances que présentent les différentes coupes étudiées. De l'examen des planches

reproduites et de celles publiées par MM. Letulle et Kuttner, il semble ressortir qu'il existe deux types anatomo-pathologiques bien différenciés.

Dans un cas, en effet, nous avons obtenu des coupes qui, à l'examen, donnèrent des figures absolument analogues au schéma des figures reproduites par M. Letulle et interprétées comme amibes. Or, ces cas-là paraissent tout à fait différents, au point de vue anatomo-pathologique, de ceux qui ont fourni à Kuttner les admirables figures publiées dans le *Beitrag zur Klinische Chirurgie* et que nous reproduisons ici. Un des examens histologiques faits dans le laboratoire de M. le professeur Poncet, a permis d'obtenir des coupes analogues et il est facile de les rapprocher.

La comparaison des différentes planches ci-contre est très nette à cet égard.

a) Donc, dans un cas de gros éléments cellulaires, identifiés par M. Letulle à une amibe, c'est la cellule botryomycogène ou ce que l'on a appelé aussi les « amas muriformes », constituée par une masse protoplasmique hyaline, capable de se conglomerer avec ses congénères.

Autour de ces éléments on constate la présence d'un grand nombre de cellules avec un protoplasma plus ou moins abondant, souvent absent. Ces cellules souvent prennent mal les colorants, ce qui fait penser qu'elles sont en voie de dégénérescence (fig. 3 et 3 bis).

b) Dans un second cas, les figures reproduites par



Fig. 3. — Botryomycose humaine. Une « amibe » en voie de dégénérescence hyaline.

« Élément parasite, isolé au milieu du tissu conjonctif. Protoplasma découpé en plusieurs bosselures sphérulaires. Déformation du noyau. Apparence stellaire » $\frac{800}{4}$ (schématique).

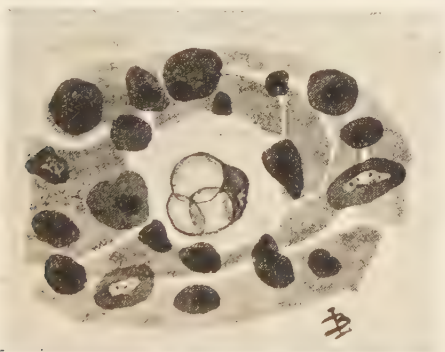


Fig. 3 bis. — Botryomycose humaine. Une « amibe » au milieu de gros mononucléaires. Élément avec noyau excentrique pâle. Protoplasma à bords polycycliques, hyalin.

Tout autour gros mono-nucléaires (schématique).

(Extrait du *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, d'après Letulle; mars 1908)



Ph Russo

Fig. 4. — Coupe anatomo-pathologique d'un botryomycome. Vaisseaux abondants dilatés au sein d'un tissu conjonctif dense. Granulome téléangiectasique de Küttner D'après Küttner, Ueber Teleangiektatische granulome. *Beitrage z. Klin. Chir.*, 1905).

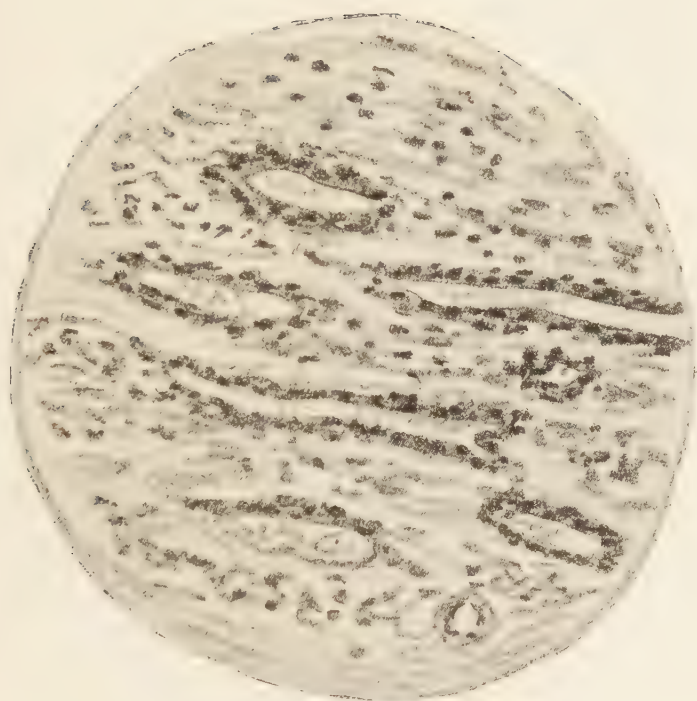
M. Letulle sont absentes ; la coupe donne l'impression d'un tissu angiomateux.

Il s'agit alors d'une tumeur constituée par des travées conjonctives formées par des cellules, jeunes, hypertrophiées. Les vaisseaux sont très nombreux formant un réseau très serré ; les capillaires sont dilatés et se continuent avec des vaisseaux de néoformation. L'endothélium prolifère activement, ainsi que le périthélium, qui donne naissance à des travées fibreuses ; il y a de l' « endopérivasculite » (fig. 4).

Et ces deux formes anatomo-pathologiques paraissent devoir être nettement différenciées.

La première, pouvant être plus spécialement interprétée comme une réaction inflammatoire vis-à-vis d'un agent pathogène inconnu ; la seconde peut être comme une simple prolifération du derme, « bourgeon charnu vasculaire », ou « granulome téleangiectasique ».

Ces deux formes anatomo-pathologiques sont, d'ailleurs, probablement, cependant, fort voisines, puisqu'elles correspondent à une même symptomatologie, toujours identique à elle-même. Peut-être y a-t-il là deux stades d'une même évolution ? C'est ce que nous montreront les recherches ultérieures.



578/50

Fig. 5. — Coupe de botryomycome rappelant l'aspect du granulome téléangiectasique décrit par Küttner.

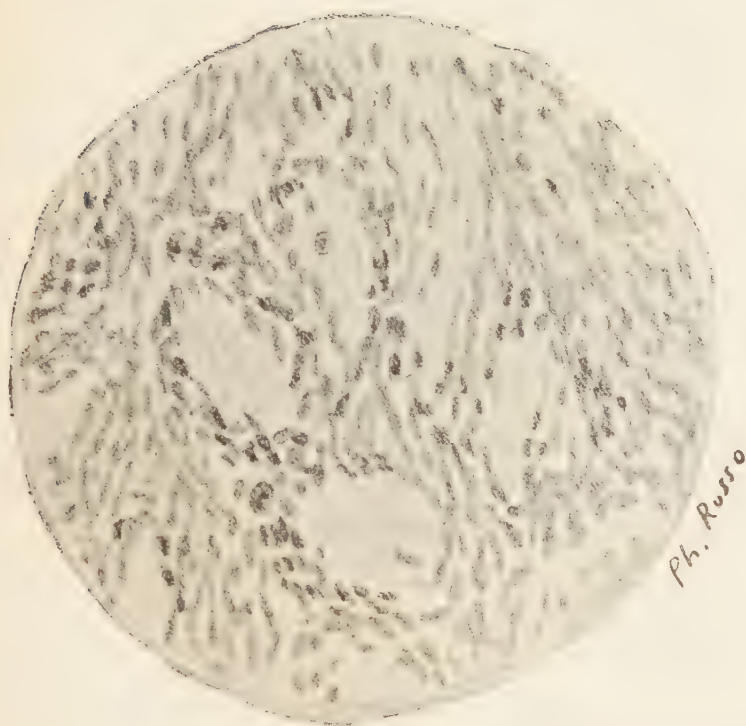


Fig. 6 — Coupe de botryomycome rappelant l'aspect des figures décrites par M. Letulle et identifiées par cet auteur à des « amibes ».

CONCLUSIONS

I. — La botryomycose humaine mise au jour, il y a tantôt 12 ans par les recherches de MM. A. Poncet, L. Dor et leurs élèves, est, au point de vue clinique, une entité pathologique des plus nettes.

II. — Dans ce travail, nous publions trois observations personnelles, inédites, de botryomycose des doigts, que nous avons observées à la clinique de M. le Professeur Poncet.

III. — Anatomiquement ces trois tumeurs n'étaient pas identiques dans leur structure, ainsi que le fait a été, du reste, déjà mentionné.

IV. — Il faut distinguer deux grandes formes anatomo-pathologiques :

a) La forme du botryomycome ou granulome téléangiectasique, caractérisée par l'abondance des vaisseaux et ressemblant beaucoup comme structure à un bourgeon charnu banal.

Dans ces cas on ne trouve ni amas muriformes (pseudo-botryomyces de MM. Poncet, Dor, Spick), ni les figures amibiennes décrites récemment par M. Letulle.

b) La forme botryomycosique proprement dite où l'on voit, au contraire, de nombreux amas muriformes, parsemés au sein d'un tissu conjonctif, peu vasculaire, relativement dense.

V. — C'est dans cette dernière forme que l'on a cru trouver l'agent pathogène spécifique de la botryomycose.

VI. — Cet agent pathogène existe-t-il ? Actuellement, il est généralement admis que l'agent pathogène spécifique de cette affection, n'est ni le champignon décrit par Böllinger sous le nom de botryomyces, ni les différents cocci aujourd'hui définitivement identifiés au staphylocoque. S'agit-il d'une affection « amœbienne », comme le pense M. Letulle, qui interprète, en tant qu'organismes parasites amibiens, certaines figures vues sous le champ du microscope et que d'autres auteurs avaient considérées auparavant comme des produits de dégénérescence cellulaire (pynose) ?

Nous nous saurions trancher cette question.

Contentons nous, pour le moment, de faire remarquer qu'une fois, sur trois de nos cas, des préparations histologiques nous ont montré des figures comparables à celles publiées par M. Letulle et dans lesquelles certains éléments, du reste abondants,

pouvaient être considérés comme des amibes, en s'en tenant à leur description.

Dans les deux autres observations on ne voyait aucun corps semblable.

La spécificité du botryomycome reste donc plus que jamais à l'étude

Une dernière conclusion de notre travail :

VII. — Nous avons souvent entendu dire à M. le Professeur Poncet, que la grossesse pouvait favoriser le développement de la botryomycose.

Nos trois observations inédites viennent à l'appui de cette opinion. Dans chacun de ces cas, il s'agit de femmes chez qui la tumeur botryomycosique évolua au cours de la grossesse.

Le Président de la Thèse,

A. PONCET.

Vu :

Le Doyen,

L. HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 28 décembre 1908.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ABADIE. — Une observation de botryomycose. *Soc. sc. méd. de Montpellier*, janvier 1904. — *Montpellier Médical*, p. 185, 1905.
- ABERASTURY. — Botryomycoses. *Semana Médica, Buenos-Ayres*, p. 674, 1905.
- ANDRÉ et CHAVANNAZ. — Un cas de botryomycose humaine. *Journ. de Méd. de Bordeaux*, t. XXXII, p. 517, 1902.
- AUDRY et SUFFRAN. — *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, n° 15, nov. 1908.
- AUGIER. — Trois cas de botryomycose humaine. *Journ. des sc. méd. de Lille*, p. 173, 1907.
- BALL. — *Société des sciences Vétérinaires de Lyon*, 9 déc. 1900.
— Botryomycose animale et botryomycose humaine.
— *Archives Générales de médecine*, p. 1921, août 1904.
- BALZER et ALQUIER. — *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1901.
- BAUBY. — Actinomycose et botryomycose. *Archives méd. de Toulouse*, p. 557, 1902.
- BÉRARD. — Examen anat.-path. d'un botryomycome de la paume de la main. *Lyon Médical*, 6 février 1898.

- BICHAT. — De la botryomycose humaine. *Arch. Gén. de méd.* février 1904.
- BLAISE. — *Bulletin médical de l'Algérie*, 10 janvier 1899.
- BODIN. — Sur la botryomycose humaine. *Annales de Dermat.*, avril 1902.
- BOLLINGER. — *Virchow. Archiv.*, p. 583, 1870.
- La botryomycose du cheval. *Deutsch. Zeitschr. f. Tiermed.*, t. XIII, p. 176, 1887.
- BOSCET¹ABADIE. — Y a-t-il une botryomycose? *Presse Médicale*, n° 45, 1903.
- BOUVIER. — Tumeur botryomycosique. *Journ. de Méd. de Bordeaux*, p. 448, 1904.
- BOUYGUES. — Deux cas de botryomycose. *Journ. de Méd. de Paris*, 1905.
- BRAUCHLI. — Ueber eine granulations geschwulst hervorge-rufen durch ein Glassplitter. in Diss. Zürich, 1897.
- BRAULT. — *Bulletin de la soc. de Chirurgie*, p. 729, 1902.
- BRUANDET. — Botryomycose digitale. *Union Méd. du Nord-Est*, p. 122, 1905.
- BUSQUET et CRESPIN. — *Archives de parasitologie*. 7 avril, 20 mai 1901.
- BRICKA. — Y a-t-il une botryomycose? *Marseille Médical*, 1907.
- CALDAGUÈS. — Botryomycome de la joue. *Bull. et Mém. de la Soc. anat. de Paris*, 1906.
- CARRIÈRE et POTEL. — *Presse médicale*, 17 mai 1902.
- CHAMBON. De la botryomycose humaine. Thèse de Lyon, 1897.
- CHAUSSÉ. — Etude sur la botryomycose chez le cheval. *Bulletin et Mém. Soc. anat.*, 1905.
- DARTIGUES et BENDER. — Tumeurs du doigt et du gros orteil présentant les caractères de la botryomycose. *Bull. et Mém. de la Soc. Anat. de Paris*, t. LXXVIII, 1903.
- DE JONG. — Thèse de Leyde, 1896.
- DELAGE. — Compte rendu des séances de l'Académie des Sciences, oct. 1908.

- DELORE. — *Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*, 7 septembre 1899.
- Botryomycose humaine. *Lyon Médical*, n° 29, 1899.
- Botryomycose. *Gazette des Hôpitaux*, 12 juin, 28 oct., 1902; Congrès de Chirurgie, 1902.
- DERS. — *Arch. de Parasitologie*, avril 1901.
- *Gazette des Hôpitaux*, 12 juin, 8 nov. 1900.
- DÉVÉ. — Discussion sur la botryomycose. *Lyon Médical*, n° 27, 1902.
- DOR. — Anatomie pathologique du champignon de castration. *Journ. de Méd. Vét. de Lyon*, nov. 1898.
- *Soc. de Méd. de Lyon*, 18 oct. et 28 mars 1898.
- Un cas de botryomycose du bœuf. *Lyon Médical*, 1903.
- Sur la botryomycose. Congrès de Chirurgie, 1903.
- DROUET. — De la botryomycose. Thèse de Montpellier, 1902.
- FABER et TEN SIETHOFF. — *Nederlandske oogheelk. Bijdr.*, juillet 1897.
- FERRAND. — Une observation de botryomycose du doigt. *Gazette des Hôpitaux de Paris*, 1903.
- FORGUE. — *Soc. des Sciences Méd. de Montpellier*, juin 1903.
- FRÉDÉRIC. — Ueber die sogenannte menschliche Botryomycose. *Deut. Med. Woch.*, 1904.
- GAHINET. — Des tumeurs botryomycosiques. Thèse de Paris, juin 1902.
- GALLI-VALÉRIO. — *Centralblatt f. Bak.*, 25 avril 1902.
- GALLOIS. — Un cas de botryomycose. *Bull. Méd. de Paris*, 1905.
- GAUDY et BATIGNÉ. — *Bull. de la Soc. Anat.*, 15 déc. 1901.
- HARTMANN. — Rapports sur 27 observations de botryomycose. *Soc. de Chir.*, 28 mars 1906.
- HARTZELL. — La botryomycose. *Journ. of. cutan. dis.*, n° 266, 1904.

- HELL. — Beiträge. z. ætiologie. d. Eiter. b. Pferde. *Zeit. f. vet.*, 1890.
- HUBER. — Ein Fall vom Botryomykose beim Rind. *Woch. f. Tier. v. Vieh.*, p. 695, 1904.
- JABOULAY. — Les bourgeons charnus. *Province Médicale*, 1899.
- JOUSSET. — De la botryomycose. *Art. Méd.*, p. 354, 1903.
- KITT. — Le micrococcus ascoformans. *Centr. f. Bak. u. Par.*, 1888.
- KUTTNER. — Ueber Teleangiektatische Granulome, ein Beitrag zur Kenntniss der sogenannten Botryomycome. *Beit. z. Klin Chir.*, t. XLII, 1905.
- LAFORGUE. — Contribution à l'étude de la botryomycose; botryomycose de la peau. *Rev. Vet.*, 1900.
- LAGRIFFOUL. — Sur l'agent pathogène de la botryomycose *Montpellier Médical*, p. 505, 1903.
- LE BERRE. — Contribution à l'étude de la botryomycose. Thèse de Paris, 1904.
- LEGROUX. — La Botryomycose. Thèse de Paris, 1904.
- LETULLE. — La Botryomycose. Son histogénèse. Sa nature parasitaire. *Journal de Phys. et de Path. générale*, t. X., p. 256, mars 1908.
- MAHAR. — Un cas de botryomycose. *Soc. Anat.*, nov. 1903
- NOURY. Tumeurs botryomycosiques de la lèvre de l'homme. Thèse de Bordeaux, 17 nov. 1906.
- OZENNE. — A propos des tumeurs des botryomycomes. *Journ. de Méd. de Paris*, 1906.
- PARASCANDOLO. — Botriomicosi umana. *Art. Méd. Napoli*, 1900.
- PAWLOFF. — Zur Frage der sogenannten gutartigen Sarkoiden Bildungen der Haut. *Monat. f. prak. dermat. Hamburg*, XXXVIII, 1904.
- PEARSE. — Disease of. the arm and hand in a native. *Journ. Ror. Ar. Med. corps*. London, février 1904.
- PICQUÉ. — Note sur deux tumeurs présentant l'aspect de la botryomycose humaine. *Soc. de Chir.*, 18 février 1903,

- PIOLLET. — *Presse Médicale*, 1907.
- PONCET. — Un cas de botryomycose. *Lyon Médical*, 1902.
- Botryomycose. *Revue de Chirurgie*, n° 11, 1902.
 - Deux nouvelles observations de botryomycose humaine. Cong. de chir. de Paris, oct. 1902.
 - *Soc. Méd. de Lyon*, juin 1903.
 - *Soc. de Chirurgie*, mars 1906.
- PONCET et DELORE. — Cong. franç. de chir., 1902.
- Botryomycose humaine. Cong. franç. de chir., 1902.
 - *Lyon Médical*, oct. 1897, janv. et fév., 1898.
 - Botryomycose. *Arch. gén. de Méd.*, fév., mars 1900.
- RABE. — Les proliférations conjonctives mycosiques du cheval. *Deut. Zeit. Tier. Med.*, p. 137, 1886.
- RABERE. — Tumeur botryomycosique. *Journ. méd. de Bordeaux*, 1904.
- SABRAZÈS et LAUBIÉ. — Lésion framboisiforme de la région frontale, simulant le pian des pays chauds et la botryomycose. *Arch. de Paras*, 1898.
- Non spécificité de la botryomycose. *Arch. Gén. de Méd.* 1899.
- SAVARIAUD ET DEGUY. — La Botryomycose. *Bulletin. soc. anat.* 1901, avril 1902.
- La Botryomycose. *Gazette des Hopitaux*, oct. 1902.
 - La Botryomycose. *Revue franc. de med et chir.*, janvier 1903.
 - Deux nouveaux cas de botryomycose. *Gazette des hopitaux*. Cong. franc. de chir., 1903.
- SPICK. De la spécificité de la botryomycose. *Thèse de Lyon*, 1900.
- SPOURGITIS. *Arch. prov. de med.*, août 1900; *Thèse de Paris* 1900.
- TEN SIETHOFF. — *Jahres. f. chir.*, p. 318. 1897.
- THIERRY. — Botryomycose. *Bull. et mem soc. chir.*, 1907.
- VILLEMIN. — Note sur une tumeur botryomycosique. *Bull. soc. anat.* 1905.

